



Universidade de Aveiro Departamento de Química
2012

**Nuno Miguel
Malavado Moura**

**Síntese e potenciais aplicações de novas porfirinas
 β -funcionalizadas**



**Nuno Miguel
Malavado Moura**

Síntese e potenciais aplicações de novas porfirinas β -funcionalizadas

Tese apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Doutor em Química, realizada sob a orientação científica da Professora Doutora Maria da Graça De Pinho Morgado Silva Neves, Professora Associada com Agregação do Departamento de Química da Universidade de Aveiro e da Professora Doutora Maria do Amparo Ferreira Faustino, Professora Auxiliar do Departamento de Química da Universidade de Aveiro.

Apoio financeiro do POCTI no âmbito
do III Quadro Comunitário de Apoio.



Programa Operacional Ciência e Inovação 2010
MINISTÉRIO DA CIÊNCIA, TECNOLOGIA E ENSINO SUPERIOR

Apoio financeiro da FCT e do FSE no
âmbito do III Quadro Comunitário de
Apoio.



UNIÃO EUROPEIA
Fundo Social Europeu

Aos meus pais
À minha irmã Cláudia

“Tenho a impressão de ter sido uma criança brincando à beira-mar, divertindo-me em descobrir uma pedrinha mais lisa ou uma concha mais bonita que as outras, enquanto o imenso oceano da verdade continua misterioso diante de meus olhos.”

Isaac Newton

o júri

presidente

Doutora Celeste de Oliveira Alves Coelho
Professora Catedrática da Universidade de Aveiro

Doutora Ana Maria Félix Trindade Lobo
Professora Catedrática da Universidade Nova de Lisboa

Doutor José Abrunheiro da Silva Cavaleiro
Professor Catedrático da Universidade de Aveiro

Doutor Augusto Costa Tomé
Professor Associado com Agregação da Universidade de Aveiro

Doutora Maria da Graça de Pinho Morgado Silva Neves
Professora Associada com Agregação da Universidade de Aveiro

Doutora Paula Margarida Vidigal Soares Teixeira Ferreira
Professora Associada da Universidade do Minho

Doutora Maria do Amparo Ferreira Faustino
Professora Auxiliar da Universidade de Aveiro

Doutor Pedro Miguel Pimenta Góis
Investigador Auxiliar da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa

Doutor Carlos Lodeiro Espiño
Investigador Docente Isidro Parga Pondal da Faculdade de Ciências de Ourense da Universidade de Vigo

agradecimentos

Às minhas orientadoras, Professora Maria da Graça Neves e Professora Maria do Amparo Faustino, agradeço a orientação científica no desenvolvimento deste trabalho, transmissão de conhecimento, disponibilidade, ajuda, dedicação e incentivo.

Ao Professor Doutor José Cavaleiro, pelo acolhimento no grupo de Química Orgânica da Universidade de Aveiro, pela sua constante disponibilidade e pela sua contribuição para o desenvolvimento deste trabalho.

Ao Professor Doutor Artur Silva pela disponibilidade, discussão científica e ajuda na análise dos espectros de RMN.

Ao Professor Augusto Tomé pelas sugestões a nível científico e pela ajuda na correta atribuição da nomenclatura dos compostos descritos ao longo desta dissertação.

Ao Professor Carlos Lodeiro Espiño pela colaboração científica, supervisão do trabalho desenvolvido no seu laboratório e toda a disponibilidade, à Cristina Nuñez pela sua valiosa ajuda e ainda a todos os restantes membros do grupo BIOSCOPE da Faculdade de Ciências de Ourense da Universidade de Vigo, Professor José Luís Capelo, Javier, Júlio, Elisabete, Hugo, Miguel e Daniela pelos momentos de convívio.

Ao Professor E. M. Rakib e aos seus colaboradores Hannioui, Souad, Hannan e Najat da Universidade Sultan Moulay Slimane de Beni-Mellal (Marrocos) pela colaboração científica e pela hospitalidade durante a minha estadia naquela localidade.

À Professora Beate Röder e aos membros do seu grupo da Universidade Humboldt de Berlin (Alemanha), pela colaboração científica na caracterização fotofísica de alguns dos compostos preparados ao longo deste trabalho.

Ao Doutor Filipe Paz, pela resolução e obtenção das estruturas de raios-X de alguns dos compostos sintetizados ao longo deste trabalho.

Ao Professor Doutor Armando Duarte pela sua colaboração e ajuda no tratamento de dados referentes aos estudos de formação de *meso*-tetra-arilporfirinas sob irradiação de micro-ondas.

Ao Departamento de Química da Universidade de Aveiro pela cedência das instalações e de todo o material e equipamento necessários à execução deste trabalho.

À FCT, pela atribuição da bolsa de doutoramento e financiamento para a participação em encontros científicos internacionais e o estágio em Ourense. Ao programa de cooperação “Transnational FCT-CNRST (Marrocos)” pelo financiamento.

À Dra. Fátima Condesso, pela sua ajuda e disponibilidade na preparação da TPP essencial neste trabalho, mas acima de tudo pela sua amizade.

Aos meus colegas e amigos de laboratório Clara, Diana, Djenisa, Dora, Eduarda, Flávio, João, Joana P., Leandro, Sónia P. e José pela ajuda, boa disposição e amizade.

À Andreia, à Mafalda, à Ana, ao Rodrigo e ao Doutor João Tomé, um agradecimento especial por toda a ajuda no desenvolvimento deste trabalho e principalmente pela amizade demonstrada ao longo destes anos.

Aos meus amigos Vítor, Eddy e Patrícia pela amizade e pelos bons momentos de convívio ao longo destes últimos anos.

A todos os meus amigos e família.

Aos meus avós, António e Luísa, e à minha prima Leonor por todo o carinho.

À Catarina por todas as palavras de apoio e incentivo, paciência, força, amor e carinho.

Aos meus pais, Francisco e Lurdes, e à minha irmã Cláudia pelo carinho, compreensão e apoio incondicional em todos os momentos.

palavras-chave

Porfirina, clorina, formilação de Vilsmeier-Haack, micro-ondas, ciclo-adição 1,3-dipolar, condensação aldólica, terapia fotodinâmica (PDT), quimiossensor.

Resumo

Neste trabalho é descrita a síntese de novos derivados porfirínicos com potencial aplicação em terapia fotodinâmica (PDT) e como quimiossensores para o reconhecimento molecular de cátions metálicos. Os novos compostos foram preparados usando como “template” 2-formil-5,10,15,20-tetrafenilporfirina através de diferentes abordagens sintéticas, tais como, reações de cicloadição 1,3-dipolar ou reações do tipo condensação aldólica.

Depois de uma breve introdução sobre porfirinas segue-se no capítulo 2 a descrição dos estudos de formilação de Vilsmeier-Haack dos complexos de Ni(II) e Cu(II) de *meso*-tetra-arilporfirinas realizados usando irradiação de micro-ondas. Utilizando os complexos de Ni(II) e Cu(II) da 5,10,15,20-tetrafenilporfirina foram considerados vários solventes, potências de irradiação e tempos de reação; as melhores condições encontradas foram aplicadas a outras *meso*-tetra-arilporfirinas. Os derivados formilados resultantes da reação de formilação de Vilsmeier-Haack com irradiação de micro-ondas foram isolados em bons rendimentos e com significativa redução no tempo de reação, que passou de horas, em condições clássicas de aquecimento, para minutos sob irradiação de micro-ondas. O “scale-up” da reação, nas condições estabelecidas, mostrou ser eficiente não sendo a reação afetada pelo aumento da quantidade de porfirina. O capítulo 3 descreve a reação de ciclo-adição 1,3-dipolar de *meso*-tetra-arilporfirinas com iminas de nitrilo, geradas *in situ* por desidrobromação de hidrazono- α -bromogloxilatos de etilo na presença de base.

A reação de iminas de nitrilo com 5,10,15,20-tetraquis(pentafluorofenil)porfirina, na presença de K_2CO_3 em tolueno a refluxo, permitiu isolar novas pirazoloclorinas em rendimentos moderados. Foram investigadas as propriedades fotofísicas das novas clorinas e os resultados sugerem que duas delas apresentam potencialidades para serem utilizadas em PDT. Este tipo de reações foi estendida ao complexo 2-vinil-5,10,15,20-tetrafenilporfirinatozinc(II); este complexo reagiu com as iminas de nitrilo obtendo-se os correspondentes derivados porfirina-pirazolina em rendimentos que variaram entre valores de bom e de excelente. A regioquímica dos derivados porfirina-pirazolina formados foi elucidada por RMN e confirmada por difração de raios-X. O tratamento dos derivados porfirina-pirazolina com DDQ proporciona os correspondentes derivados porfirina-pirazol com rendimentos de moderados a excelentes.

Quando os derivados porfirina-pirazolina foram submetidos a condições de hidrólise básica, observou-se não só a hidrólise do grupo éster presente no anel pirazolínico mas também a concomitante oxidação desta unidade heterocíclica, isolando-se assim, num único passo reacional, novos derivados de tipo porfirina-pirazol com um grupo carboxílico. A descomplexação dos complexos de Zn(II) foi realizada na presença de TFA, tendo-se isolado quantitativamente os respectivos derivados na forma de bases livres.

Foram estudadas algumas das propriedades fotofísicas de todos os compostos obtidos, quer na forma de complexos de Zn(II), quer na forma de base livre. Duma forma geral, todos os compostos preparados mostraram ser bons geradores de oxigénio singleto, o que os torna interessantes para possível utilização como fotossensibilizadores em PDT.

No capítulo 4 é descrita a reação de 2-formil-5,10,15,20-tetrafenilporfirina com aril-cetonas e acetato de amónio, na presença de La(OTf)₃, o que permitiu isolar novas benzoporfirinas e 2-(2,6-diarilpiridina-4-il)porfirinas. Esta metodologia foi utilizada para preparar, pela primeira vez, uma 2-(2,2':6,2"-terpiridin-4-il)porfirina. As estruturas de duas das 2-(2,6-diarilpiridin-4-il)porfirinas foram confirmadas por difração de raios-X de cristal único. A metodologia descrita permite ainda preparar novos derivados de tipo porfirina-calcona, apenas com pequenos ajustes nas condições reacionais através de uma reação do tipo condensação aldólica. Os derivados do tipo porfirina-calcona foram posteriormente usados para preparar derivados do tipo porfirina-pirazol 1,3,5-tri-substituídos em bons rendimentos, através de reação de condensação com fenil-hidrazina.

Em cada um dos capítulos é descrito os procedimentos experimentais e a caracterização espectroscópica (RMN, UV-vis e massa) dos novos compostos isolados. Em alguns casos foi necessário o recurso a técnicas de RMN bidimensionais como COSY, NOESY, HSQC e HMBC.

Os compostos preparados neste trabalho foram ainda objecto de estudos de avaliação das respetivas potencialidades para actuarem como quimiossensores para o reconhecimento de cátions metálicos, nomeadamente, Cu(II), Ag(I), Zn(II), Cd(II) e Hg(II). Assim no capítulo 5 é descrita a caracterização fotofísica dos compostos preparados no capítulo 4 e, os estudos destes como potenciais quimiossensores.

Os estudos para verificar a potencialidade dos compostos como quimiossensores foram efectuados: i) em solução, através de titulações espectrofotométricas e espectrofluorimétricas, ii) no estado sólido, recorrendo à preparação de filmes de PMMA dopados com os ligandos porfirínicos em estudo e, iii) na fase gasosa, seguindo as titulações dos ligandos com metais por espectrometria de massa (MALDI-TOF-MS). Os compostos estudados mostraram ter capacidade para atuarem como quimiossensores de cátions metálicos capazes de distinguirem entre os iões Zn(II) e Hg(II).

keywords

Porphyrin, chlorin, Vilsmeier-Haack formylation, microwaves, 1,3-dipolar cycloaddition, aldol type condensation, photodynamic therapy (PDT), chemosensor.

abstract

In this dissertation it is described the synthesis of new porphyrin derivatives with potential application in photodynamic therapy (PDT) and as chemosensors for molecular recognition of metal cations. Those new compounds were prepared using as template 2-formyl-5,10,15,20-tetraphenylporphyrin *via* different synthetic approaches, such as 1,3-dipolar cycloaddition or aldol condensation.

After a brief introduction about porphyrins, in chapter 2 it is described the first Vilsmeier-Haack formylation of Ni(II) and Cu(II) complexes of *meso*-tetraarylporphyrins by using microwave irradiation. Using the Ni(II) and Cu(II) complexes of 5,10,15,20-tetraphenylporphyrin different solvents were considered as well as irradiation powers and reaction times; the best conditions found were extended to studies with other *meso*-tetraarylporphyrins. The formylated products were isolated in good to excellent yields, with significant reduction on the reaction times when compared with the same reaction under classical heating conditions. Scaled-up studies have shown that the efficiency of the process is not affected by increasing the amount of porphyrin.

Chapter 3 describes the 1,3-dipolar cycloaddition reaction of *meso*-tetraarylporphyrins with nitrile imines generated *in situ* by base-induced dehydrobromination of ethyl hydrazono- α -bromoglyoxylates.

The reaction of nitrile imines with 5,10,15,20-tetrakis(pentafluorophenyl)porphyrin in the presence of K_2CO_3 in refluxing toluene, has allowed the isolation of novel pyrazolochlorins in moderate yields. The photophysical properties of the new chlorins were investigated and the results suggest that two of them have potentialities to be used in PDT. The studies were extended to 2-vinyl-5,10,15,20-tetraphenylporphyrinatozinc(II) affording the corresponding pyrazolines in good to excellent yields. Porphyrin-pyrazoline regiochemistry was elucidated by NMR and confirmed by X-ray diffraction. Treatment of pyrazoline derivatives with DDQ afforded the corresponding pyrazole derivatives in moderate to excellent yields. When the hydrolysis of the ester group in the pyrazoline derivatives was considered, it was observed the concomitant oxidation of the heterocyclic unit leading directly to porphyrin-pyrazole derivatives containing a carboxylic group, in very good yields. The treatment with TFA of Zn(II) derivatives afforded the respective free base derivatives in quantitative yields.

The influence of the heterocyclic substituents on the photophysical properties of the series of compounds synthesized was also studied. The porphyrin-pyrazol derivatives give rise to singlet oxygen in very high yield, and this makes these compounds interesting candidates for their use as photosensitizers in PDT.

In chapter 4 it is described the reaction of 2-formyl-5,10,15,20-tetraphenylporphyrin with aryl methyl ketones and ammonium acetate, in the presence of $\text{La}(\text{OTf})_3$, affording new benzoporphyrins and 2-(2',6'-diarylpyridin-4'-yl)porphyrins. This methodology was used to prepare, for the first time, a 2-(2,2':6',2''-terpyridin-4'-yl)porphyrin. The structures of two 2-(2',6'-diarylpyridin-4'-yl)porphyrins were confirmed by single-crystal X-ray diffraction. This new methodology was used to prepare new porphyrin-chalcone derivatives through aldol type conditions. Then these porphyrin-chalcone derivatives were used to prepare 1,3,5-tri-substituted porphyrin-pyrazole derivatives in good yields by the reaction with phenylhydrazine.

In each chapter it is described the experimental procedures used to obtain all new compounds and the spectroscopic characterization (NMR, UV-vis and mass) of the new molecules. In some cases 2D-NMR techniques were used, namely, COSY, NOESY, HSQC and HMBC.

On chapter 5 it is described the photophysical characterization of new compounds prepared in chapter 4 and the studies of these compounds as chemosensors for the molecular recognition of metal cations, namely, $\text{Cu}(\text{II})$, $\text{Ag}(\text{I})$, $\text{Zn}(\text{II})$, $\text{Cd}(\text{II})$ e $\text{Hg}(\text{II})$. The studies for testing the potentiality of the new compounds as chemosensors were performed i) in solution, by spectroscopic titrations, ii) solid state, preparing PMMA films doped with the ligands and iii) in gas phase following the titrations of the compounds with metal cations by mass spectrometry (MALDI-TOF-MS). The compounds studied present promising properties as chemosensors for metal cations and sensing ability to distinguish between $\text{Zn}(\text{II})$ e $\text{Hg}(\text{II})$.

Índice Geral

Agradecimentos	i
Resumo	iii
Abstract	v
Índice Geral	xii
Índice de Esquemas	xi
Índice de Figuras	xv
Índice de Tabelas	xxi
Índice de Equações	xxiii
Lista de Abreviaturas	xv
 Capítulo 1	 1
1. Introdução	3
1.1. Considerações Gerais	3
1.2. Métodos de síntese de <i>meso</i> -tetra-arilporfirinas	8
1.3. Reatividade	11
1.4. Aplicações	12
Capítulo 2	21
2. Síntese de 2-formil- <i>meso</i> -tetra-arilporfirinas com irradiação de micro-ondas	23
2.1. Preâmbulo	23
2.2. Introdução	25
2.2.1. Algumas considerações sobre a tecnologia de micro-ondas	25
2.2.2. Síntese e derivatização de porfirinas com irradiação de micro-ondas	28
2.2.3. Reação de Vilsmeier-Haack e a síntese de 2-formil-tetra-arilporfirinas .	32
2.3. Estudos de síntese de 2-formil-5,10,15,20-tetra-arilporfirinas sob irradiação de micro-ondas	38
2.3.1. Otimização das condições reacionais	38
2.3.2. Estudos de formulação nas condições de Vilsmeier-Haack do (5,10,15,20-tetrafenilporfirinato)cobre(II) com aumento da escala de reação - “Scale-up”	45

2.3.3. Extensão dos estudos de formilação de Vilsmeier-Haack a outras <i>meso</i> -tetra-arilporfirinas	46
2.4. Conclusão	50
2.5. Secção experimental.....	51
2.5.1. Anotações gerais	51
2.5.2. Procedimento geral.....	52
Capítulo 3	59
3. Estudos de funcionalização de <i>meso</i> -tetra-arilporfirinas <i>via</i> reações de ciclo-adição 1,3-dipolar	61
3.1. Preâmbulo	61
3.2. Introdução	63
3.2.1. Porphirinas em reações de ciclo-adição 1,3-dipolar	63
3.2.2. Iminas de nitrilo e a síntese de anéis pirazolínicos	74
3.3. Síntese e caracterização de pirazoloclorinas.....	79
3.3.1. Reações de ciclo-adição 1,3-dipolar de iminas de nitrilo com 5,10,15,20-tetraquis(pentafluorofenil)porfirina	79
3.3.2. Elucidação estrutural e estudos fotofísicos.....	85
3.3.3. Conclusão	90
3.4. Síntese e caraterização de derivados porfirina-pirazol.....	91
3.4.1. Estudos de reatividade de 2-vinil-5,10,15,20-tetrafenilporfirina com iminas de nitrilo	91
3.4.2. Reação de (2-vinil-5,10,15,20-tetrafenilporfirinato)zinco(II) com iminas de nitrilo	96
3.4.3. Desidrogenação e hidrólise de 4,5-di-hidropirazóis 52.....	98
3.4.4. Elucidação estrutural	104
3.4.5. Estudos fotofísicos	110
3.4.6. Conclusão	113
3.5. Secção Experimental	114
3.5.1. Anotações gerais	114
3.5.2. Procedimento geral para a síntese dos ciclo-adutos 50a-c	115
3.5.3. Reações de ciclo-adição 1,3-dipolar entre derivados da 2-vinil-5,10,15,20-tetrafenilporfirina e iminas de nitrilo. Procedimento geral ...	117

3.5.4.	Desidrogenação das pirazolinas 52a,c-g. Procedimento geral.....	122
3.5.5.	Hidrólise dos grupos éster. Procedimento geral	126
3.5.6.	Descomplexação das metaloporfirinas de Cu(II). Procedimento geral...	128
3.5.7.	Descomplexação das metaloporfirinas de Zn(II). Procedimento geral...	129
Capítulo 4	137
4.	Estudos de funcionalização de 2-formil-5,10,15,20-tetrafenilporfirina. Síntese de novos derivados porfirina-pirazol.....	139
4.1.	Preâmbulo	139
4.2.	Introdução	141
4.2.1.	Reação de condensação aldólica	141
4.2.2.	Macrociclos porfirínicos em reações do tipo condensação aldólica	143
4.3.	Reação de 2-formil-5,10,15,20-tetrafenilporfirina com acetofenonas	147
4.3.1.	Estudo das condições reacionais	147
4.3.2.	Considerações mecanísticas.....	156
4.4.	Reação de 2-formil-5,10,15,20-tetrafenilporfirina com acetofenonas na presença de piperidina e La(OTf) ₃	164
4.5.	Síntese de novos derivados porfirina-pirazol a partir de porfirinas <i>beta</i> funcionalizadas com cetonas α,β -insaturadas	169
4.6.	Elucidação Estrutural	174
4.7.	Conclusão	186
4.8.	Secção Experimental	188
4.8.1.	Anotações gerais	188
4.8.2.	Procedimento experimental	189
4.8.2.1.	Reação de 2-formil-5,10,15,20-tetrafenilporfirina com acetofenonas. Procedimento geral	189
4.8.2.2.	Reação de 2-formil-5,10,15,20-tetrafenilporfirina com acetofenonas na presença de piperidina e La(OTf) ₃ . Procedimento geral	189
4.8.2.3.	Síntese do composto 93a a partir do derivado dicetónico 100	197
4.8.2.4.	Síntese do composto 101 a partir da porfirina-calcona 91a	197
4.8.2.5.	Síntese do dímero 105	198
4.8.2.5.1.	Procedimento I.....	198

4.8.2.5.2. Procedimento II	199
4.8.2.6. Síntese dos derivados 94a-e. Procedimento geral.....	200
Capítulo 5	205
5. Estudos de reconhecimento molecular de cátions metálicos por novos derivados porfirínicos.....	207
5.1. Preâmbulo	207
5.2. Introdução	209
5.2.1. Quimiossensor: considerações gerais.....	209
5.2.2. Quimiossensores baseados em macrociclos porfirínicos	213
5.3. Caracterização fotofísica dos ligandos em estudo	219
5.4. Titulações espectrofotométricas e espectrofluorimétricas com cátions metálicos	227
5.4.1. Cobre(II)	227
5.4.2. Prata(I).....	233
5.4.3. Zinco(II).....	237
5.4.4. Cádmio(II)	243
5.4.5. Mercúrio(II)	248
5.5. Estudos de reconhecimento molecular em fase gasosa e usando suportes sólidos.....	257
5.5.1. Reconhecimento molecular em fase gasosa	257
5.5.2. Reconhecimento molecular usando suportes sólidos	262
5.6. Conclusão	271
5.7. Secção experimental.....	273
5.7.1. Reagentes e solventes	273
5.7.2. Medições espectrofotométricas e espectrofluorimétricas.....	273
5.7.3. MALDI-TOF-MS.....	274
5.7.4. Preparação dos polímeros de PMMA dopados com os ligandos	274
5.7.5. Preparação dos polímeros de PMMA dopados simultaneamente com ligandos e cátions metálicos.....	275
Capítulo 6	277
6. Bibliografia	279

Índice de Esquemas

Esquema 1.	Método de Rothmund para a síntese de macrociclos porfirínicos.....	8
Esquema 2.	Síntese de <i>meso</i> -tetra-arilporfirinas assimétricas pelo método de Adler-Longo	10
Esquema 3.	Síntese da TPP nas condições de Lindsey	11
Esquema 4.	Reação de formilação de Vilsmeier-Haack em <i>meso</i> -tetra-arilporfirinas sob irradiação de micro-ondas.....	23
Esquema 5.	Método de síntese de <i>meso</i> -tetra-arilporfirinas com recurso a irradiação de micro-ondas desenvolvido por Chauhan ¹⁰¹	29
Esquema 6.	Adaptação do método de Lindsey para a síntese de <i>meso</i> -tetra-arilporfirinas (aqui exemplificado para a TPP) recorrendo à irradiação de micro-ondas desenvolvido por Mikus ¹⁰³ (A) e Lucas ¹⁰⁴ (B)	30
Esquema 7.	β -Polinitração de <i>meso</i> -tetra-arilporfirinas ¹¹⁰	31
Esquema 8.	Mecanismo da reação de Vilsmeier-Haack exemplificado para uma unidade pirrólica do macrociclo porfirínico	33
Esquema 9.	Alguns exemplos de reações de funcionalização a partir de derivados porfirínicos 2-formilados.....	34
Esquema 10.	β -Formilação dos complexos de Ni(II) e Cu(II) da TPP nas condições de Vilsmeier-Haack com aquecimento clássico.....	35
Esquema 11.	Formilação de metaloporfirinas através de reação de Duff ¹³⁹	36
Esquema 12.	Estratégias sintéticas de formilação das posições <i>meso</i> de macrociclos porfirínicos desenvolvidos por Senge ^{140b,142} e Takamami ¹⁴³	37
Esquema 13.	Reação de formilação de Vilsmeier-Haack de <i>meso</i> -tetra-arilporfirinas substituídas sob irradiação de micro-ondas.	38
Esquema 14.	Síntese de derivados β,β' -diformilados a partir dos correspondentes derivados β -formilados nas condições de Vilsmeier-Haack sob irradiação de micro-ondas.....	45
Esquema 15.	Tentativa de formilação nas condições de Vilsmeier-Haack dos compostos 11-14	49
Esquema 16.	Síntese de pirazoloclorinas.	61
Esquema 17.	Rota sintética para a preparação dos derivados 52-54	62
Esquema 18.	Síntese de clorinas utilizando íletos de azometino como 1,3-dípolos.....	65
Esquema 19.	Síntese de clorinas substituídas com açúcares utilizando íletos de azometino.....	66
Esquema 20.	Reação de porfirinas com diazometano	66
Esquema 21.	Reação ciclo-adição 1,3-dipolar de íletos de carbonilo com <i>meso</i> -tetra-arilporfirinas ...	67
Esquema 22.	Reação de ciclo-adição 1,3-dipolar de íleto de azometino gerado <i>in situ</i> na porfirina com vários dipolarófilos	69
Esquema 23.	Derivados porfirina-quinona sintetizados por Cavaleiro e colaboradores ¹⁷⁷	70
Esquema 24.	β azido-porfirinas em reações de ciclo-adição do tipo “Click Chemistry”	72
Esquema 25.	Síntese de porfirina-triazolo-quinolonas ¹⁸⁴	73

Esquema 26.	Síntese de Knorr de pirazóis. Numeração IUPAC dos átomos do anel pirazolínico.....	75
Esquema 27.	Metodologias desenvolvidas por Mori ²⁰⁶ e Deng ²⁰⁶ para a preparação de pirazóis	76
Esquema 28.	Síntese de pirazóis a partir de cetonas α,β -insaturadas desenvolvida por Pinto e colaboradores ²⁰⁷	77
Esquema 29.	Reação de ciclo-adição 1,3-dipolar na síntese de 1,5-di-arilpirazóis	77
Esquema 30.	Principais métodos de geração <i>in situ</i> de iminas de nitrilo ²¹⁵	78
Esquema 31.	Cicloadições 1,3-dipolar entre iminas de nitrilo e a 5,10,15,20-tetraquis(pentafluorofenil)porfirina ¹⁴⁹	81
Esquema 32.	Síntese de derivados 2-vinil-TPP através de reação de Wittig	91
Esquema 33.	Síntese da díade porfirina-ftalocianina fundida 82	93
Esquema 34.	Ciclo-adição 1,3-dipolar entre os derivados porfirínicos 51a-d e o hidrazono-2-bromoglixilato de etilo 76a	94
Esquema 35.	Reação de ciclo-adição 1,3-dipolar entre o composto 51c e as iminas de nitrilo 49a,c-g , geradas a partir dos hidrazono-2-bromoglixilatos de etilo 76a,c-g	97
Esquema 36.	Desidrogenação dos derivados porfirina-4,5-di-hidropirazol 52a,c-g	99
Esquema 37.	Hidrólise alcalina dos compostos 52a,c-g	103
Esquema 38.	Preparação de aldeídos α,β -insaturados <i>via</i> reação de condensação aldólica	141
Esquema 39.	Síntese de derivados porfirínicos beta funcionalizados com grupos piridíno ^{84d}	143
Esquema 40.	Síntese de clorinas e bacterioclorinas com substituintes de tipo cetónico α,β -insaturados descrita por Lindsay	144
Esquema 41.	Método desenvolvido por Ishkov para a preparação de derivados porfirina-calcona ²⁷⁷ .	145
Esquema 42.	Condições testadas para a preparação de derivados porfirínicos <i>beta</i> funcionalizados com cetonas α,β -insaturadas	148
Esquema 43.	Derivatização do composto 95 usando K_2CO_3 como base em tolueno	149
Esquema 44.	Reação de condensação aldólica entre a 2-formil--TPP 95 e a <i>p</i> -nitroacetofenona, adaptando as condições descritas por Duggineni ²⁸¹	151
Esquema 45.	Síntese do derivado 91a a partir de 77 e 95 usando diferentes condições reacionais	153
Esquema 46.	Preparação dos derivados 91-93	154
Esquema 47.	Vias sintéticas para a preparação de derivados benzoporfirínicos	157
Esquema 48.	Rota sintética desenvolvida por Jiao para a síntese de benzoporfirinas ²⁸⁷	158
Esquema 49.	Mecanismo proposto para a formação dos derivados do tipo benzoporfirina 92	158
Esquema 50.	Síntese de derivados do tipo benzoporfirina 92c e porfirina-piridina 101 a partir do derivado porfirina-calcona 91c	159
Esquema 51.	Mecanismo geral para a preparação de piridinas 2,4,6-trissubstituídas através de reação de Kröhnke	160
Esquema 52.	Mecanismo para a síntese piridinas de 2,4,6-trissubstituídas proposto por Adib ^{292c}	161
Esquema 53.	Rota sintética proposta para a síntese de derivados porfirina-piridina 93 a partir de derivados porfirina-calcona 91	161

Esquema 54.	Preparação dos compostos 92a e 93a a partir do derivado-calcona 91a e do composto 93a a partir de 100	162
Esquema 55.	Síntese dos derivados 91a-f usando piperidina como base	164
Esquema 56.	Mecanismo proposto por Burrows para a preparação de piridinas 3,5-disubstituídas, exemplificado para a reação entre piperidina e o benzaldeído ³⁰⁴	167
Esquema 57.	Síntese do dímero 105	167
Esquema 58.	Utilização de hidrazinas para a preparação de novos derivados do tipo porfirina-pirazol.....	170
Esquema 59.	Hidrazina na síntese do dímero 109 ³¹⁰	170
Esquema 60.	Rota sintética para a preparação dos compostos 94a-e	172
Esquema 61.	Representação geral da síntese dos compostos 91-94 , 100 , 105 a partir da 2-formil-TPP 95	187
Esquema 62.	Estudos de coordenação dos ligandos 116 e 117 com Zn^{2+}	216
Esquema 63.	Formação do complexo 122 por coordenação do derivado 121 com aniões	218
Esquema 64.	Representação esquemática da formação do complexo 124 por complexação do derivado 123 com 2 aniões iodeto	218

Índice de Figuras

Figura 1.	Estrutura geral do macrociclo porfirínico, posições chave e numeração dos átomos do macrociclo segundo as recomendações da IUPAC	3
Figura 2.	Estrutura geral de derivados porfirínicos reduzidos de tipo de clorina, bacterioclorina e isobacterioclorina.....	4
Figura 3.	Estruturas de macrociclos porfirínicos com ocorrência natural	4
Figura 4.	a) Espectro de absorção típico de um grupo de porfirinas livre; e b) de uma metaloporfirina	6
Figura 5.	Estruturas de alguns derivados porfirínicos sintéticos e análogos.....	7
Figura 6.	Diagrama de Jablonski modificado.....	13
Figura 7.	Estruturas moleculares de alguns fotossensibilizadores aprovados para aplicação em PDT.....	14
Figura 8.	Estrutura da <i>meso</i> -tetraquis(1-metilpiridínio-4-il)porfirina	16
Figura 9.	Estrutura do citocromo P-450 com destaque para a localização do complexo de Fe(III) da Protoporfirina IX ligado axialmente ao resíduo de cisteína	17
Figura 10.	Exemplos de derivados morfínicos testados para células Solares ^{70c,d}	18
Figura 11.	Estrutura proposta para um complexo porfirina-nicotina ^{78a}	19
Figura 12.	Evolução das publicações em síntese com irradiação de micro-ondas nas últimas duas décadas.....	26
Figura 13.	Aquecimento por irradiação micro-ondas <i>versus</i> aquecimento térmico convencional (adaptado das referências 90 e 93).....	27
Figura 14.	Estruturas de derivados da 5,10,15,20-tetraquis(pentafluorofenil)porfirina obtidos em reações de Diels-Alder com irradiação de micro-ondas ¹¹³	32
Figura 15.	Produtos de reação de intraciclização de 2-formil- <i>meso</i> -tetra-arilporfirinas na presença de H ₂ SO ₄ conc.	36
Figura 16.	Resposta de superfície e curvas de contorno dos resultados experimentais obtidos para a beta formilação do composto 1 em 1,2-diclorobenzeno com irradiação de micro-ondas. (a) Rendimento do composto 15 isolado, calculado com base na porfirina 1 recuperada. (b) Percentagem do composto 1 recuperado.....	40
Figura 17.	Resposta de superfície e curvas de contorno dos resultados experimentais obtidos para a beta formilação do composto 2 em 1,2-diclorobenzeno com irradiação de micro-ondas. (a) Rendimento do composto 16 isolado, calculado com base na porfirina 2 recuperada. (b) Percentagem do composto 2 recuperado.....	42
Figura 18.	Valores de energia fornecidos pelo aparelho de micro-ondas à mistura reacional na síntese dos derivados 15 (30 min.) e 16 (15 min.) a uma temperatura constante de 100 °C	43

Figura 19.	Rendimentos da porfirina 16 e percentagem de composto 2 recuperado, com irradiação de micro-ondas usando uma potência inicial de 160 W durante 15 minutos e diferentes quantidades de porfirina de partida (25, 100, 250 e 500 mg).....	46
Figura 20.	Formilação de Vilsmeier-Haack de <i>meso</i> -tetra-arilporfirinas 3-10 . a) Complexos de Ni(II) e b) complexos de Cu(II). CC - condições clássicas de aquecimento, MW - irradiação de micro-ondas	47
Figura 21.	Díade (61a) e tríade (61b) porfirina-C ₆₀	68
Figura 22.	Fórmula estrutural do pentâmero 68 ¹⁸⁰	71
Figura 23.	Princípios ativos contendo unidade pirazolínica na sua estrutura	75
Figura 24.	Compostos heterocíclicos sintetizados com iminas de nitrilo	79
Figura 25.	Hidrazono-2-bromogloxilatos de etilo usados neste trabalho nas reações de ciclo-adição 1,3-dipolar	80
Figura 26.	Reações em que as iminas de nitrilo podem participar ²³¹	84
Figura 27.	Representação tridimensional do composto 50a	85
Figura 28.	Espectro de UV-Vis dos compostos 48 , 50a , 50b e 50c em CHCl ₃ . <i>Inset</i> : Espectro de fluorescência dos compostos 50a-c em tolueno obtido com excitação a 532 nm.....	86
Figura 29.	Espectro de RMN de ¹ H da clorina 50a em CDCl ₃	87
Figura 30.	Espectro de RMN de ¹³ C da clorina 50a em CDCl ₃	88
Figura 31.	Produtos obtidos da reação de Diels-Alder entre o derivado 51a e diferentes dienófilos ..	92
Figura 32.	Estruturas dos compostos 89a,c-g e 90a,c-g obtidos por descomplexação dos respetivos derivados de Zn(II) 53a,c-g e 54a,c-g	104
Figura 33.	Espectro de RMN de ¹ H do derivado 52a em CDCl ₃	105
Figura 34.	Espectro de RMN de ¹ H do derivado 89c em CDCl ₃	106
Figura 35.	Estrutura dos possíveis regioisómeros formados nas reações de ciclo-adição 1,3-dipolar da imina de nitrilo 49a com as porfirinas 51c	108
Figura 36.	Correlações mais significantes no espectro de NOESY do composto 52a	109
Figura 37.	Estrutura obtida por cristalografia de raios-X do composto 52a	109
Figura 38.	Espectros de absorção (sólido) e emissão (tracejado) normalizados, representativos dos complexos de Zn(II), 52c em DMF (em cima), e dos derivado livres, 88c em DMF (em baixo), ambos a cinzento. A preto estão representados os respetivos espectros da Zn(II)TPP e TPP	111
Figura 39.	Rendimento quântico de oxigénio singleto, Φ _Δ , <i>versus</i> rendimento quântico de fluorescência, Φ _{Flu} , dos compostos em estudo (DMF)	112
Figura 40.	Estruturas dos ligandos 91-94	139
Figura 41.	Exemplo de cetonas α,β-insaturadas com significante atividade biológica	142
Figura 42.	Derivados porfirina-calcona preparados por Serra ²⁷⁸	146
Figura 43.	Estruturas dos compostos 91b e 92b e respetivos rendimentos	150
Figura 44.	Estrutura do derivado 1,5-dicetónico 100	152
Figura 45.	Macrociclos porfirínicos funcionalizados com unidades terpiridina nas posições <i>meso</i> ...	163

Figura 46.	Estrutura do dímero 105	166
Figura 47.	Produtos da reação de condensação aldólica entre a 2-formil-TPP 95 e acetona.....	169
Figura 48.	Estrutura dos derivados 110 e 111 preparados por Giuntini. ³¹¹	171
Figura 49.	Espectro de RMN de ¹ H do composto 91a em CDCl ₃	176
Figura 50.	Expansão do espectro de COSY do composto 91e em CDCl ₃	177
Figura 51.	Espectro de RMN de ¹ H do derivado benzoporfirina 92e em CDCl ₃	178
Figura 52.	Espectro de RMN de ¹ H do composto 93d em CDCl ₃	179
Figura 53.	Estrutura da unidade molecular e empacotamento cristalino em perspetiva 3D dos compostos 93c (a) e 93e (b) obtidas por cristalografia de raios-X.....	181
Figura 54.	Espectro de RMN de ¹ H do composto 100 em CDCl ₃	182
Figura 55.	Espectro de RMN de ¹ H do dímero 105 em CDCl ₃	183
Figura 56.	Parte do espectro de HMBC do composto 105 em CDCl ₃	184
Figura 57.	Espectro de RMN de ¹ H do composto 94e em CDCl ₃	185
Figura 58.	Expansão do espectro de COSY do composto 94e em CDCl ₃	186
Figura 59.	Estruturas dos compostos preparados e estudados como quimiossensores.....	207
Figura 60.	Representação esquemática de um quimiossensor de 1 ^a (a) e 2 ^a (b) geração.....	211
Figura 61.	Representação esquemática de um quimiossensor ótico seletivo para um dado analito....	212
Figura 62.	a) - Estrutura do ligando 114 e modo de coordenação proposto com Cu ²⁺ . b) - Estrutura do ligando 115 e modo de coordenação proposto com Pb ²⁺ e Cu ²⁺	215
Figura 63.	Estrutura dos ligandos 116 e 117 e modo de coordenação proposto na presença de Cu ²⁺ e Cd ²⁺	217
Figura 64.	Espectros de absorção, emissão e excitação do composto 91c em CHCl ₃ ([91c] = 2,5x10 ⁻⁶ M, λ _{exc} = 601 nm e λ _{emiss} = 729 nm) e emissão no estado sólido a 298 K.....	219
Figura 65.	Espectros de absorção, emissão e excitação do composto 92b em CHCl ₃ ([92b] = 2,5x10 ⁻⁶ M, λ _{exc} = 595 nm e λ _{emiss} = 719 nm) e emissão no estado sólido a 298 K.....	221
Figura 66.	Espectros de absorção, emissão e excitação do composto 93e em CHCl ₃ ([93e] = 2,5x10 ⁻⁶ M, λ _{exc} = 594 nm e λ _{emiss} = 718 nm) e emissão no estado sólido a 298 K.....	223
Figura 67.	Espectros de absorção, emissão e excitação do composto 94c em CHCl ₃ ([94c] = 2,5x10 ⁻⁶ M, λ _{exc} = 594 nm e λ _{emiss} = 719 nm) e emissão no estado sólido a 298 K.....	224
Figura 68.	Espectros de absorção, emissão e excitação do composto 105 em CHCl ₃ ([105] = 1,0x10 ⁻⁶ M, λ _{exc} = 592 nm e λ _{emiss} = 716 nm) e emissão no estado sólido a 298 K.....	225
Figura 69.	Titulação espectrofotométrica dos ligandos 92c (A) e 93d (B), em clorofórmio, em função da quantidade adicionada de Cu ²⁺ em acetonitrilo. Em “inset” estão representadas as absorções a 419 e 549 nm (A) e a 518 e 542 nm (B); ([92c] = [93d] = 2,5x10 ⁻⁶ M).....	228
Figura 70.	Titulação espectrofluorimétrica dos ligandos 92c (A), 93d (B) e 105 (C) em clorofórmio, em função da quantidade adicionada de Cu ²⁺ em acetonitrilo. Em “inset” está representada a intensidade de emissão normalizada a 657 e 719 nm (A), 656 e 716	

	nm (B) e 656 e 715 nm (C) ([92c] = [93d] = $2,5 \times 10^{-6}$ M, [105] = $1,0 \times 10^{-6}$ M; λ_{exc92c} = 546 nm, λ_{exc93d} = 536 nm e λ_{exc105} = 536 nm).....	230
Figura 71.	Estrutura proposta para o complexo do ligando 105 com o ião metálico Cu^{2+}	232
Figura 72.	Etapas sugeridas para a complexação do ligando 94b com Cu^{2+} ; A - Início, 0 equiv. de Cu^{2+} ; B - 1 equiv. de Cu^{2+} ; C - Fim, 4 equiv. de Cu^{2+}	232
Figura 73.	Titulações espectrofotométricas (A e C) e espectrofluorimétricas (B e D) dos ligandos 91c e 93e em CHCl_3 em função da adição de Ag^+ em CH_3CN . Os “insets” mostram a absorção a 525 e 568 nm (A) e a 422 nm (C); e a intensidade de fluorescência normalizada a 635 e 719 nm (B) e a 660 nm (D) ([91c] = [93e] = $2,5 \times 10^{-6}$ M, λ_{exc91c} = 545 nm, λ_{exc93e} = 546 nm)	235
Figura 74.	Modo de coordenação proposta para a formação dos complexos de Ag^+ com os ligandos 91c e 91e	236
Figura 75.	Titulações espectrofotométrica (A) e espectrofluorimétrica (B) do ligando 94b em CHCl_3 em função da adição de Ag^+ em CH_3CN . ([94b] = $2,5 \times 10^{-6}$ M, λ_{exc94b} = 539 nm).	237
Figura 76.	Titulações espectrofotométrica (A) e espectrofluorimétrica (B) do ligando 91d em CHCl_3 em função da adição de Zn^{2+} em CH_3CN . ([91d] = $2,5 \times 10^{-6}$ M, λ_{exc91d} = 546 nm)	239
Figura 77.	Aparência física das soluções do ligando 91d em CHCl_3 sob luz visível (esquerda) e sob luz ultravioleta (direita), λ = 365 nm, na ausência e presença de Zn^{2+}	240
Figura 78.	Titulações espectrofotométrica (A) e espectrofluorimétrica (B) do ligando 92c em CHCl_3 em função da adição de Zn^{2+} em CH_3CN . ([92c] = $2,5 \times 10^{-6}$ M, λ_{exc92c} = 546 nm).	241
Figura 79.	Modo proposto da coordenação dos ligandos 91c e 91d com Zn^{2+}	241
Figura 80.	Titulações espectrofotométrica (A e B) e espectrofluorimétrica (C e D) dos ligandos 94b e 105 em CHCl_3 em função da adição de Zn^{2+} em CH_3CN . ([94b] = $2,5 \times 10^{-6}$ M, [105] = $1,0 \times 10^{-6}$ M, λ_{exc94b} = 539 nm, λ_{exc105} = 592 nm)	242
Figura 81.	Modo de coordenação proposto para os complexos de Zn^{2+} com estequiometrias 1:2 e 2:1 (metal:ligando).....	243
Figura 82.	Titulações espectrofotométricas (A e C) e espectrofluorimétricas (B e D) dos ligandos 91d e 93a em CHCl_3 em função da adição de Cd^{2+} em CH_3CN . Os “insets” mostram a absorção a 434, 447, 525 e 669 nm (A) e a 424, 443, 525 e 666 nm (C); e a intensidade de fluorescência normalizada a 671 nm (B) e a 660 nm (D) ([91d] = [93a] = $2,5 \times 10^{-6}$ M, λ_{exc91d} = 546 nm, λ_{exc93a} = 538 nm).....	245
Figura 83.	Titulação espectrofotométrica (A) e espectrofluorimétrica (B) do ligando 93c em CHCl_3 em função da adição de Cd^{2+} em CH_3CN . O “inset” mostra a intensidade de fluorescência normalizada a 611 e 717 nm ([93c] = $2,5 \times 10^{-6}$ M, λ_{exc93c} = 537 nm)	246
Figura 84.	Modo de coordenação proposto para os complexos de Cd^{2+} com estequiometrias de 1:1, 1:2 e 2:1 (metal:ligando)	247
Figura 85.	Titulação espectrofotométrica (A) e espectrofluorimétrica (B) do ligando 92b em CHCl_3 em função da adição de Hg^{2+} em CH_3CN . Os “insets” mostram a absorção a 427 e 457	

	nm; e a intensidade de fluorescência normalizada a 658 e 687 nm ([92b] = $2,5 \times 10^{-6}$ M, λ_{exc92b} = 595 nm)	249
Figura 86.	Modo de coordenação proposto para os complexos dos ligandos da série 92 (exemplificado para 92b) com o ião metálico Hg^{2+} (em cima). Aparência física das soluções do ligando 92b em CHCl_3 sob luz visível e sob luz ultravioleta, λ = 365 nm, na ausência e presença de Hg^{2+} (em baixo)	250
Figura 87.	Titulações espectrofotométricas (A e C) e espectrofluorimétricas (B e D) dos ligandos 93a e 93c em CHCl_3 em função da adição de Hg^{2+} em CH_3CN . Os “insets” mostram a absorção a 424 e 446 nm (A) e a 422 e 446 nm (C); e a intensidade de fluorescência normalizada a 660 nm (B) e a 611 e 717 nm (D) ([93a] = [93c] = $2,5 \times 10^{-6}$ M, λ_{exc93a} = 538 nm, λ_{exc93c} = 537 nm)	252
Figura 88.	Titulação espectrofotométrica (A) e espectrofluorimétrica (B) do ligando 94c em CHCl_3 em função da adição de Hg^{2+} em CH_3CN . Os “insets” mostram a absorção a 423 e 446 nm; e a intensidade de fluorescência normalizada a 660 e 699 nm ([94c] = $2,5 \times 10^{-6}$ M, λ_{exc94c} = 538 nm)	253
Figura 89.	Alterações de cor sob luz visível, (esquerda) e sob luz ultravioleta, λ = 365 nm, (direita) da solução contendo o ligando 93e em CHCl_3 com a adição de 5 equiv. dos diferentes cátions metálicos	254
Figura 90.	Titulação espectrofotométrica dos ligandos 93e (A) e 94e (B) em CHCl_3 em função da adição de H^+ em CH_3CN . Os “insets” mostram a absorção a 422 e 450 nm (A) e a 423 e 451 nm ([93e] = [94e] = $2,5 \times 10^{-6}$ M, λ_{exc93e} = 546 nm, λ_{exc94e} = 538 nm)	255
Figura 91.	Espectro de massa MALDI-TOF do composto 92b antes (A) e depois (B) da titulação com $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (1 equiv. de metal) pelo método “dried-droplet”	259
Figura 92.	Estudos de massa MALDI-TOF-MS do ligando 105 com diferentes adições de Ag^+ pelo método “Layer-by-Layer”	262
Figura 93.	Espectros de emissão dos filmes de PMMA dopados com os ligandos preparados (esquerda). Aparência física do filme de PMMA dopado com o ligando 93a sob luz visível e sob luz ultravioleta, λ = 365 nm (direita)	263
Figura 94.	Titulação espectrofluorimétrica com solução aquosa de Hg^{2+} dos filmes de PMMA dopados com os ligando 91d (A) e 105 (B). Os “insets” mostram a variação da intensidade de emissão normalizada a 731 e 716 nm ($T = 298$ K, λ_{exc91d} = 548 nm, λ_{exc105} = 536 nm)	265
Figura 95.	Titulação espectrofluorimétrica do filme de PMMA dopado com o ligando 92b com solução aquosa de Zn^{2+} (A) e Cu^{2+} (B). Os “insets” mostram a variação da intensidade de emissão normalizada 718 nm ($T = 298$ K, λ_{exc92b} = 595 nm)	265
Figura 96.	Titulação espectrofluorimétrica do filme de PMMA dopado com o ligando 94b com solução aquosa de Zn^{2+} (A) e H^+ (B). Os “insets” mostram a variação da intensidade de emissão normalizada a 720 nm ($T = 298$ K, λ_{exc94b} = 539 nm)	266

Figura 97.	Varição da emissão do filme de PMMA com o ligando 91d quando dopado com Zn^{2+} e Hg^{2+} (esquerda). Aparência física sob luz visível e sob luz ultravioleta, $\lambda = 365 \text{ nm}$ (direita).....	267
Figura 98.	Em cima: espectros de emissão dos filmes de PMMA dopados com os ligandos 92b (A) e 93e (B) na ausência e presença dos cátions metálicos Zn^{2+} e Hg^{2+} . Em baixo: Aparência física sob luz visível e sob luz ultravioleta ($\lambda = 365 \text{ nm}$) dos filmes dopados com os ligandos 92b e 93e e os cátions metálicos Zn^{2+} e Hg^{2+}	268
Figura 99.	Espectros de emissão dos filmes de PMMA dopados com os ligandos 91d (A) e 92b (B) à temperatura ambiente (t.a.), 50°C e -20°C ($\lambda_{\text{exc}91\text{d}} = 546 \text{ nm}$; $\lambda_{\text{exc}92\text{b}} = 595 \text{ nm}$)	269
Figura 100.	Espectros de emissão dos filmes de PMMA dopados com os ligandos 92b (A e B) e 93e (C e D) na ausência e presença dos cátions metálicos Zn^{2+} e Hg^{2+} quando expostos às temperaturas de 50°C (A e C) e de -20°C (B e D) ($\lambda_{\text{exc}92\text{b}} = 595 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{exc}93\text{e}} = 546 \text{ nm}$)...	271

Índice de Tabelas

Tabela 1.	Rendimentos do composto 15 obtido em diferentes solventes com uma potência inicial de 160 W por 30 minutos	39
Tabela 2.	Rendimentos obtidos na formilação de Vilsmeier-Haack do composto 1 sob irradiação de micro-ondas	53
Tabela 3.	Rendimentos obtidos na formilação de Vilsmeier-Haack do composto 2 sob irradiação de micro-ondas	53
Tabela 4.	Rendimentos obtidos para os compostos 17-20 através da formilação de Vilsmeier-Haack dos compostos 3-10 sob irradiação de micro-ondas	54
Tabela 5.	Designações e estruturas gerais de (alguns) 1,3-dipolos.....	64
Tabela 6.	Condições experimentais para as reações de ciclo-adição.....	82
Tabela 7.	Rendimentos quânticos de fluorescência (Φ_{Flu}) e oxigénio singuleto (Φ_{Δ}) das clorinas 50a-c em tolueno	89
Tabela 8.	Rendimentos das reações de ciclo-adição 1,3-dipolar entre os derivados 51a-d e a imina de nitrilo 49a gerada a partir do composto 76a	95
Tabela 9.	Resultados das reações de ciclo-adição 1,3-dipolar entre a porfirina 51c e os hidrazono-2-bromoglixilatos de etilo 76c-g	98
Tabela 10.	Tempos reacionais e rendimentos obtidos para a preparação dos derivados porfirina-pirazol 53a,c-g por oxidação dos derivados porfirina-4,5-di-hidropirazol 52a,c-g com DDQ.....	101
Tabela 11.	Rendimentos obtidos da hidrólise alcalina do grupo éster e desidrogenação dos compostos 52a,c-g durante 1h de reação.....	103
Tabela 12.	Produtos obtidos na reação do composto 95 com aril-metilcetonas.....	154
Tabela 13.	Rendimento das reações de síntese dos derivados 91a-f usando piperidina como base.. ..	165
Tabela 14.	Rendimento da síntese dos derivados do tipo porfirina-pirazol 94a-e a partir dos compostos 91a-e com a fenil-hidrazina.....	173
Tabela 15.	Parâmetros fotofísicos dos compostos 91a-e em CHCl_3 e no estado sólido a 298 K	220
Tabela 16.	Parâmetros fotofísicos dos compostos 92a-e em CHCl_3 e no estado sólido a 298 K	222
Tabela 17.	Parâmetros fotofísicos dos compostos 93a-e em CHCl_3 e no estado sólido a 298 K	223
Tabela 18.	Parâmetros fotofísicos dos compostos 94a-e em CHCl_3 e no estado sólido a 298 K	224
Tabela 19.	Parâmetros fotofísicos do composto 105 em CHCl_3 e no estado sólido a 298 K	225
Tabela 20.	Estequiometria e constantes de associação dos complexos formados pelos ligandos 91 , 92 , 93 , 94 e 105 em CHCl_3 na presença do ião metálico Cu^{2+} em CH_3CN	231
Tabela 21.	Estequiometria e constantes de associação dos complexos formados pelos ligandos 91c e 93e em CHCl_3 na presença do ião metálico Ag^+ em CH_3CN	235
Tabela 22.	Estequiometria e constantes de associação dos complexos formados pelos ligandos 91 , 92 , 93 , 94 e 105 em CHCl_3 na presença do ião metálico Zn^{2+} em CH_3CN	238

Tabela 23.	Estequiometria e constantes de associação dos complexos formados pelos ligandos 91 , 93 , 94 e 105 em CHCl_3 na presença do ião metálico Cd^{2+} em CH_3CN	246
Tabela 24.	Estequiometria e constantes de associação dos complexos formados pelos ligandos 91 , 92 , 93 , 94 e 105 em CHCl_3 na presença do ião metálico Hg^{2+} em CH_3CN	251
Tabela 25.	Estequiometria e constantes de associação dos complexos formados pelos ligandos TPP e 2-formil-TPP 95 em CHCl_3 na presença dos diferentes metais em CH_3CN	256
Tabela 26.	Picos mais significativos observados nos estudos de MALDI-TOF-MS com catiões metálicos e o ligando 92b	258
Tabela 27.	Picos mais significativos observados nos estudos de MALDI-TOF-MS com catiões metálicos e o ligando 94e	260
Tabela 28.	Dados espectroscópicos dos filmes de PMMA dopados com os ligandos porfirínicos selecionados.....	264

Índice de Equações

Equação 1.	Equação utilizada para o cálculo do rendimento quântico de oxigénio singuleto.	89
Equação 2.	Equação utilizada para o cálculo do rendimento quântico de fluorescência.	226

Lista de Abreviaturas

Δ	- aquecimento
δ	- desvio químico
ε	- absorvidade molar
η	- rendimento
λ	- comprimento de onda
λ_{emiss}	- comprimento de onda de emissão
λ_{exc}	- comprimento de onda de excitação
$\lambda_{\text{máx}}$	- comprimento de onda máximo
Φ_{Flu}	- rendimento quântico de fluorescência
Φ_{Δ}	- rendimento quântico de oxigénio singuleto
$[\text{M}]^{\cdot+}$	- ião molecular
$[\text{M}+\text{H}]^+$	- ião molecular protonado
2-formil-TPP	- 2-formil-5,10,15,20-tetrafenilporfirina
2-vinil-TPP	- 2-vinil-5,10,15,20-tetrafenilporfirina
AB	- sistema AB
abs	- absorvância
ADN	- ácido desoxirribonucleico
Ar	- arilo
CHEF	- aumento da emissão de fluorescência por complexação (do inglês, CHElation Enhancement of Fluorescence)
CHEQ	- supressão da emissão de fluorescência por complexação (do inglês, CHElation Enhancement of Quenching)
Cloramina-T	- <i>N</i> -cloro-4-toluenossulfonamidata de sódio
COSY	- espectro bidimensional de correlação espectroscópica homonuclear
Cu(II)-TPP	- (5,10,15,20-tetrafenilporfirinato)cobre(II)
d	- duplete
DBU	- 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
dd	- duplo duplete
ddd	- duplo duplete de dupletos
DDQ	- 2,3-diciano-5,6-diclorobenzoquinona

DMAD	- acetilenodicarboxilato de dimetilo
DMAE	- <i>N,N</i> -dimetilaminoetanol
DMF	- <i>N,N</i> -dimetilformamida
DSSC	- Célula Solar Sensibilizada por Corante (do inglês, Dye Sensitized Solar Cell)
equiv.	- equivalente
ESI(+)	- ionização por electrospray (modo positivo) (do inglês, electrospray ionization)
FRET	- transferência de energia de ressonância por fluorescência (do inglês, Fluorescence Ressonance Energy Transfer)
h	- horas
HMBC	- correlação espectroscópica heteronuclear a longa distância
HPLC	- cromatografia líquida de alta eficiência (do inglês, High Performance Liquid Chromatography)
HRMS	- espectrometria de massa de alta resolução (do inglês, High Resolution Mass Spectrometry)
HSQC	- correlação espectroscópica heteronuclear
IUPAC	- União Internacional de Química Pura e Aplicada
<i>J</i>	- constante de acoplamento
m	- multiplete
<i>m/z</i>	- razão massa/carga
MALDI	- ionização por desorção por “laser” assistida por matriz
MAOS	- síntese orgânica assistida por micro-ondas (do inglês, Microwaves-Assisted Organic Synthesis)
min.	- minuto
MOM	- éter metoximetil
MS	- espectrometria de massa (do inglês, Mass Spectrometry)
MW	- micro-ondas (do inglês, Microwave)
nm	- nanómetro
NOE	- efeito nuclear de Overhauser
NOESY	- correlação espectroscópica de efeito nuclear de Overhauser
norm	- normalizada (relativo à intensidade de emissão de fluorescência)

p.f.	- ponto de fusão
PCT	- transferência de carga foto-induzida (do inglês, Photoinduced Charge Transfer)
PDI	- inativação fotodinâmica
PDT	- terapia fotodinâmica
PET	- transferência de eletrão foto-induzida (do inglês, Photoinduced Electron Transfer)
PMMA	- polimetilmetacrilato
ppm	- parte por milhão
PPT	- transferência de próton foto-induzida (PPT, do Inglês: <i>Photoinduced Proton Tranfer</i>)
PS	- fotossensibilizador
q	- quarteto
R_f	- fator de retardamento
RMN de ¹H	- ressonância magnética nuclear de próton
RMN de ¹³C	- ressonância magnética nuclear de carbono-13
RMN	- espectroscopia de ressonância magnética nuclear
s	- singuleto
SIMes	- <i>N,N'</i> -bis(2,4,6-trimetilfenil)-4,5-di-hidro-imidazol-2-ilideno
t	- tripleto
t.a.	- temperatura ambiente
TBAF	- fluoreto de tetrabutilamónio
TCNE	- tetracianoetileno
Temp.	- temperatura
TFA	- ácido trifluoroacético
THF	- tetra-hidrofurano
TLC	- cromatografia em camada fina (do inglês, Thin Layer Chromatography)
TMS	- tetrametilsilano
TOF	- tempo de voo (do inglês, Time-Of-Flight)
TPFPP	- 5,10,15,20-tetraquis(pentafluorofenil)porfirina
TPP	- 5,10,15,20-tetrafenilporfirina
u. a.	- unidades arbitrárias

UV-vis - espectrofotometria de ultravioleta-visível

Zn(II)-2-formil-TPP - (2-formil-5,10,15,20-tetrafenilporfirinato)zinco(II)

Zn(II)-2-vinil-TPP - (2-vinil-5,10,15,20-tetrafenilporfirinato)zinco(II)

Zn(II)-TPP - (5,10,15,20-tetrafenilporfirinato)zinco(II)

CAPÍTULO 1

- *Introdução geral* -

1 Introdução

1.1 Considerações Gerais

Na natureza o pirrol ocorre preferencialmente na forma de tetrâmeros cíclicos fazendo parte de compostos com importantes funções biológicas, como hemoproteínas e pigmentos fotossintéticos.^{1,2}

O termo porfirina, cuja origem vem da palavra grega *porphura*, utilizada para designar compostos de cor vermelha ou púrpura intensa, refere-se ao macrociclo onde as quatro unidades de tipo pirrol estão ligadas entre si por quatro pontes metínicas. Neste trabalho, a numeração do macrociclo segue as regras da IUPAC, embora as posições 5, 10, 15 e 20 também possam ser denominadas como posições *meso* e as 2, 3, 7, 8, 12, 13, 17 e 18 posições por posições *beta* pirrónicas (Figura 1).³

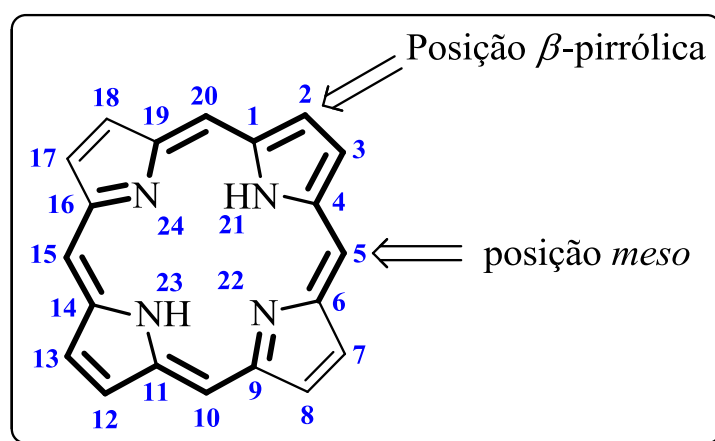


Figura 1. Estrutura geral do macrociclo porfirínico, posições chave e numeração dos átomos do macrociclo segundo as recomendações da IUPAC.

Apesar do anel de porfirina possuir um total de 22 eletrões π , apenas 18 destes eletrões estão numa posição que permite a sua deslocalização, respeitando a regra de Hückel e, são responsáveis pelo seu carácter aromático (Figura 1).⁴ Esta característica justifica ainda a aromaticidade que apresentam os derivados porfirínicos como clorinas, com uma unidade pirrónica reduzida, bacterioclorinas e isobacterioclorinas com duas unidades pirrónicas reduzidas, respetivamente em posições opostas e adjacentes (Figura 2).

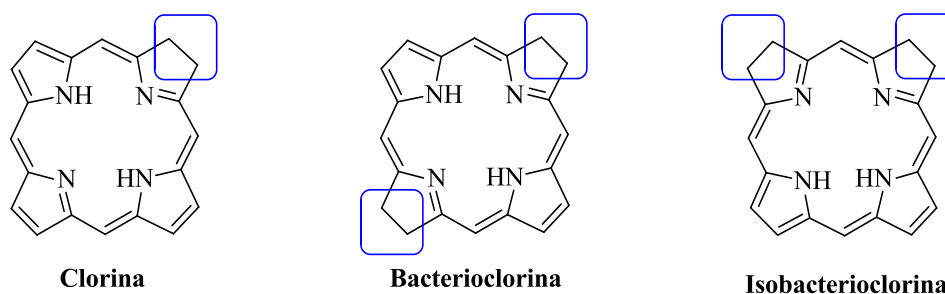


Figura 2. Estrutura geral de derivados porfirínicos reduzidos de tipo clorina, bacterioclolina e isobacterioclolina

Um dos macrociclos porfirínicos com maior ocorrência natural a ter em consideração é o complexo de Fe(II) da protoporfirina IX, vulgarmente conhecido como grupo *heme* (Figura 3), que está presente como grupo prostético em hemoproteínas como a hemoglobina e mioglobina responsáveis, respetivamente, pelo transporte e armazenamento do oxigénio nos animais.⁵

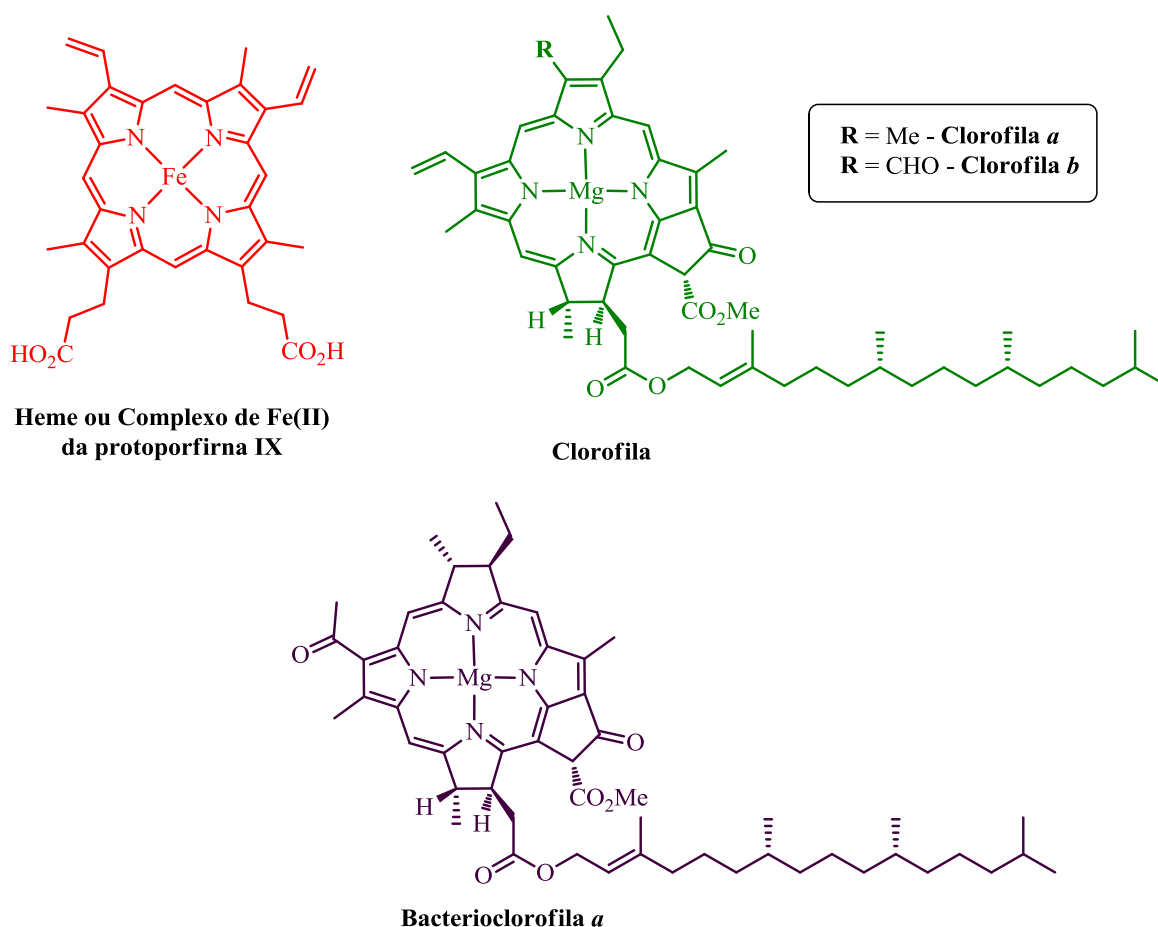


Figura 3. Estruturas de macrociclos porfirínicos com ocorrência natural.

Nos casos dos pigmentos fotossintéticos, os macrociclos na forma de complexos de magnésio podem ocorrer quer com uma unidade pirrólica reduzida, como é o caso das clorofilas *a* e *b*, quer com duas unidades pirrólicas reduzidas em posições opostas, de que é exemplo a bacterioclorofila *a* (Figura 3). Estes pigmentos podem ser encontrados em plantas, algas e bactérias e são responsáveis pela conversão da luz solar absorvida em energia química, necessária para transformar o CO₂ em glicose e manter uma atmosfera oxidativa requerida pelo catabolismo celular.

Outros macrociclos tetrapirrólicos relacionados que se podem encontrar na natureza incluem as feofitinas (clorofilas sem o ião magnésio), também presentes no mecanismo fotossintético de plantas e bactérias, ou a vitamina B-12 (um complexo de cobalto com um núcleo de tipo corrina), encontrada em bactérias e animais.⁶

Antes de descrever algumas das propriedades que os derivados porfirínicos apresentam, é importante referir Hans Fischer (Prémio Nobel da Química, em 1930), considerado um dos pioneiros no estudo de derivados porfirínicos com ocorrência natural. Este laureado com o Nobel centrou o seu trabalho na investigação das propriedades dos pigmentos naturais presentes no sangue, bÍlis e nas folhas de plantas, bem como na química do pirrol.

Os principais objetivos da sua investigação estiveram relacionados com a síntese destes pigmentos naturais, nomeadamente na síntese da bilirrubina. Ao estudar estes pigmentos biliares, Fischer obteve um novo derivado ácido que verificou estar relacionado com parte da molécula do grupo *heme*. Esta descoberta tornou possível a síntese artificial do grupo *heme* a partir de compostos orgânicos simples. Fischer também mostrou que há uma estreita relação entre o grupo *heme* e a clorofila. Fischer estudou ainda outros pigmentos, nomeadamente os segregados por seres humanos em determinadas doenças, bem como o caroteno precursor da vitamina A.⁷

As porfirinas e os seus derivados podem perder os dois prótons internos e formar complexos com a maioria dos iões metálicos da tabela periódica, nomeadamente cobre, zinco, magnésio, ferro e níquel. Os macrociclos que não possuem nenhum metal coordenado aos nitrogénios da sua cavidade central são, normalmente, designados como porfirina na forma de base livre, do inglês “*free base*”.⁸

Os macrociclos porfirínicos apresentam um conjunto de propriedades comuns entre si. Uma das características mais marcantes dos macrociclos porfirínicos são os seus espectros de absorção. De facto, esta ferramenta espectroscópica pode dar-nos informação

importante sobre alterações estruturais introduzidas na periferia ou no interior do anel aromático. Por exemplo, os derivados porfirínicos considerados nesta tese (*meso*-tetra-arilporfirinas) na forma de base livre apresentam espectros de absorção com uma banda de grande intensidade em torno dos 400 nm, designada por banda *Soret*, que é acompanhada, em geral, por quatro bandas com absorções menos intensas, na região entre os 500 nm e os 700 nm, denominadas de bandas Q (Figura 4, a). Na forma de complexos metálicos, a maior simetria estrutural do macrociclo faz com que os respectivos espectros de absorção apenas apresentem duas bandas Q entre os 500 e os 700 nm (Figura 4, b). Estas bandas de baixa absorção são responsáveis pelas cores intensas que estes macrocilos apresentam.^{9,10}

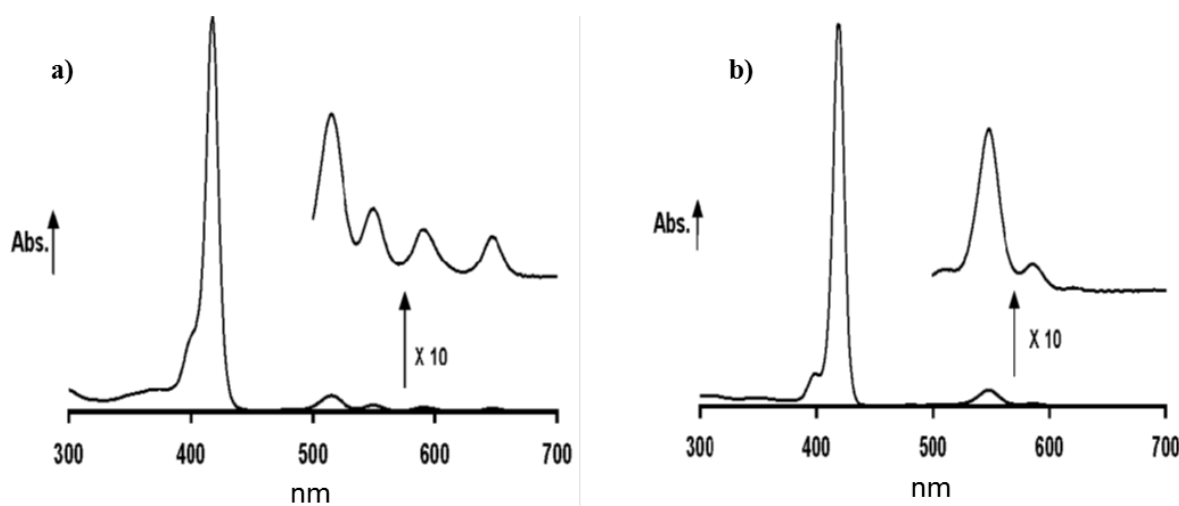


Figura 4. a) Espectro de absorção típico de um grupo de porfirinas livre; e b) de uma metaloporfirina.

As características espectrais dão-nos ainda indicação sobre o estado de oxidação do macrociclo. Por exemplo, as clorinas, o análogo porfirínico com uma unidade pirrólica reduzida, apresentam uma banda Q na zona dos 650 nm mais intensa que as restantes três bandas Q. As bacterioclorinas apresentam, em geral, espectros de absorção com o mesmo padrão do que as clorinas mas a última banda Q surge mais deslocada para a zona do vermelho, na região dos 700-750 nm. Já o espectro de absorção das isobacterioclorinas apresenta uma intensidade das quatro bandas Q com uma configuração diferente: as três primeiras bandas apresentam uma intensidade crescente entre os 500 nm e os 600, nm sendo a última das bandas Q, que surge a aproximadamente 650 nm, menos intensa.^{9,10}

A modelação das propriedades eletrónicas é bastante relevante considerando as possíveis aplicações dos derivados porfirínicos sintetizados, pois diferentes campos de aplicação requerem diferentes características fotofísicas e fotoquímicas.¹⁰

Os macrociclos porfirínicos apresentam também espectros de ressonância magnética nuclear de protão bastante característicos, devido ao forte efeito de proteção no interior do anel e desproteção fora deste, provocado pela corrente eletrónica gerada pelos eletrões π deslocalizados. Assim, em geral, os sinais gerados pela ressonância dos protões das posições β -pirrólicas surgem a campos baixos entre δ 8 ppm e δ 9 ppm e os sinais correspondentes à ressonância dos protões N-H internos surgem a campos muito altos (entre δ -2 ppm e δ -4 ppm).¹¹

No século passado, vários grupos de investigação estudaram e desenvolveram métodos sintéticos para a preparação de diversos derivados tetrapirrólicos cíclicos. Estão incluídos neste grupo, as porfirinas sintéticas 5,10,15,20-tetra-arilporfirinas, também conhecidas como *meso*-tetra-arilporfirinas, porfirinas *N*-confusas, corróis, calix[4]pirróis, ftalocianinas e ainda porfirinas expandidas, como safirinas e hexafirinas (Figura 5).

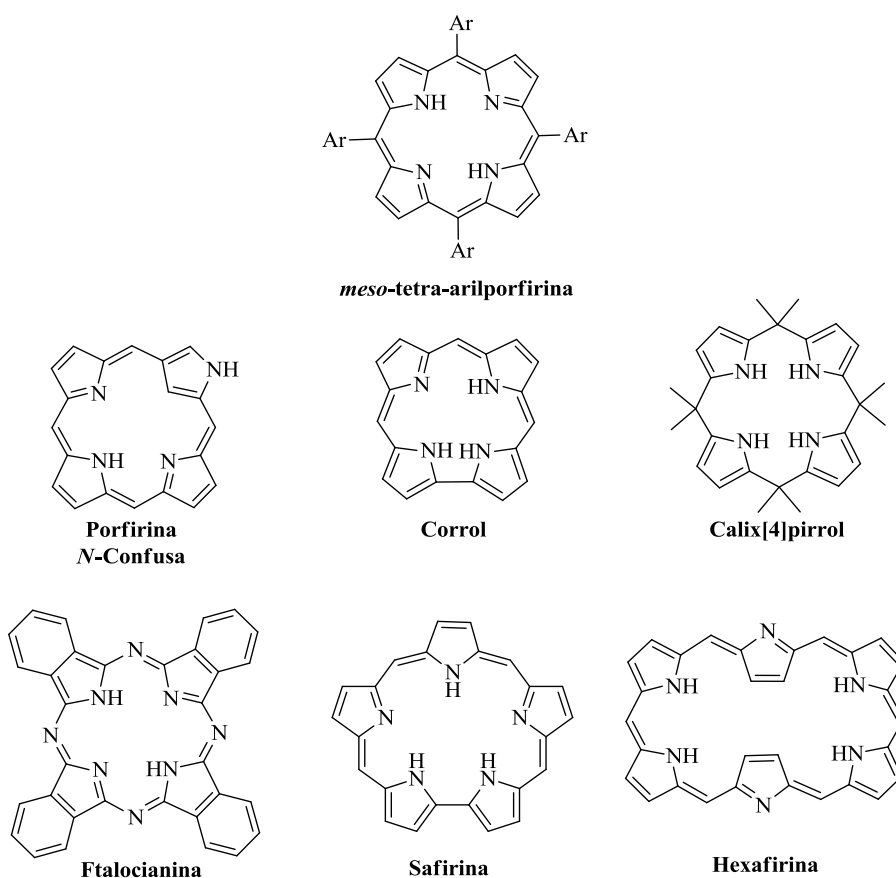
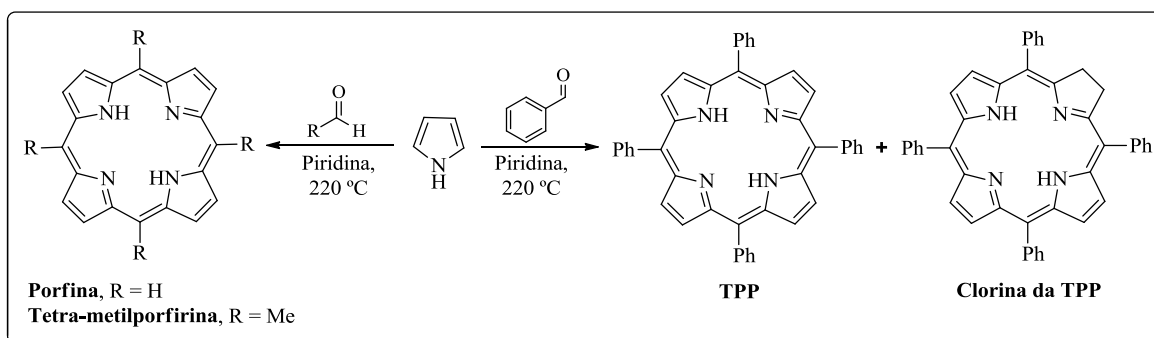


Figura 5. Estruturas de alguns derivados porfirínicos sintéticos e análogos.

Devido ao facto de nesta tese as 5,10,15,20-tetra-arilporfirinas terem sido utilizadas como precursoras para novas funcionalizações, serão apresentados alguns métodos de síntese para este tipo de macrociclos. Na parte final desta introdução, depois de uma referência à reatividade de macrociclos porfirínicos, também serão mencionadas algumas das suas de aplicação.

1.2 Métodos de síntese de *meso*-tetra-arilporfirinas

O primeiro processo sintético para a preparação de *meso*-tetra-arilporfirinas foi publicado em 1936 por Rothmund e envolveu a condensação de pirrol e aldeídos. Este cientista começou por preparar duas soluções, uma com pirrol e acetaldeído gasoso em piridina e outra com pirrol e formaldeído gasoso no mesmo solvente, as quais foram aquecidas num tubo fechado a 220 °C por 48 horas. Após o “work-up”, a 5,10,15,20-tetrametilporfirina e o macrociclo não substituído foram isoladas (Esquema 1).¹²



Esquema 1. Método de Rothmund para a síntese de macrociclos porfirínicos.

Após a otimização das condições reacionais para a preparação de derivados porfirínicos, Rothmund estendeu a reação a mais de 25 aldeídos alifáticos, aromáticos e outros heterocíclicos. Pela primeira vez foi preparada e isolada a 5,10,15,20-tetrafenilporfirina (TPP), por reação do pirrol com benzaldeído com um rendimento de 5% (Esquema 1). No entanto, dependendo da temperatura e concentração de reagentes, a TPP isolada apresentava-se contaminada com quantidades variáveis da clorina correspondente. Rothmund concluiu ainda com os seus estudos que poderia aumentar o rendimento da reação com a adição de agentes apropriados, como PbCrO_4 , ou uma mistura de carbonato de cálcio e óxido de magnésio.¹³

O método permitiu a obtenção de derivados porfirínicos a partir de precursores simples, mas com baixos rendimentos e em condições bastante agressivas, o que inviabilizava a utilização de aldeídos mais sensíveis.¹² É de destacar que Rothmund reportou também a preparação de metaloporfirinas complexadas com magnésio, ferro e cobre.¹³

Passados quase 30 anos sobre a primeira referência de Rothmund, Adler e Longo, em 1964, propuseram novas condições para preparar *meso*-tetra-arilporfirinas. Um estudo sistemático de solvente, presença ou ausência de sais e condições de temperatura, permitiu a Adler e Longo otimizar as condições reacionais para a formação deste tipo de porfirinas.¹⁴ Estes estudos permitiram compreender que a sua preparação é dependente de fatores como a acidez do meio, o solvente, a disponibilidade de oxigénio atmosférico e da concentração inicial dos reagentes.¹⁵

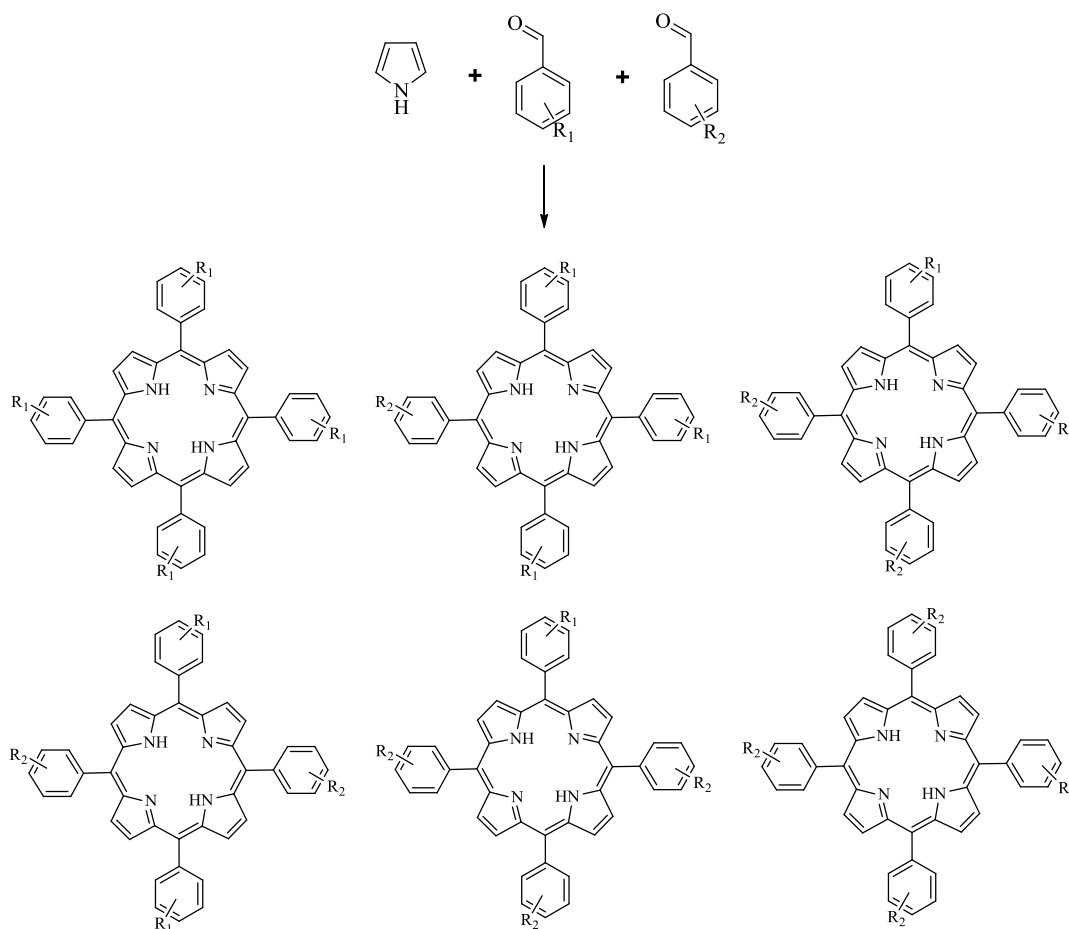
As melhores condições reacionais encontradas por estes autores implicavam a reação do pirrol com o aldeído em ácido propanóico a refluxo, durante 30 min., num vaso aberto. Com estas condições foi possível preparar a TPP, com rendimento de 20%, de uma forma rápida e reprodutível.¹⁶

Este método é particularmente eficiente para uma escala multi-grama nos casos em que as porfirinas desejadas precipitam na mistura reacional. No entanto, o método apresenta algumas desvantagens como seja a contaminação das porfirinas preparadas com a respetiva clorina e a impossibilidade de utilizar aldeídos contendo grupos funcionais sensíveis a condições acídicas.¹⁷

Em 1991, Rocha Gonsalves e colaboradores propuseram a formação do macrociclo porfirínico num ambiente oxidativo, numa mistura a refluxo de ácido acético, ou ácido propanóico, e nitrobenzeno durante 1 h, e que permite resolver o problema da contaminação com a respetiva clorina.¹⁸

Nas últimas três décadas o método de Adler-Longo, nomeadamente com alterações que foram sendo introduzidas, tem sido amplamente reportado na literatura e utilizado por inúmeros grupos de investigação a nível mundial para preparação de derivados porfirínicos.¹⁹

As condições estabelecidas por Adler-Longo são frequentemente utilizadas para a síntese de porfirinas assimétricas, onde através do ajuste das quantidades estequiométricas dos aldeídos se pode favorecer a formação de um dos derivados (Esquema 2).²⁰

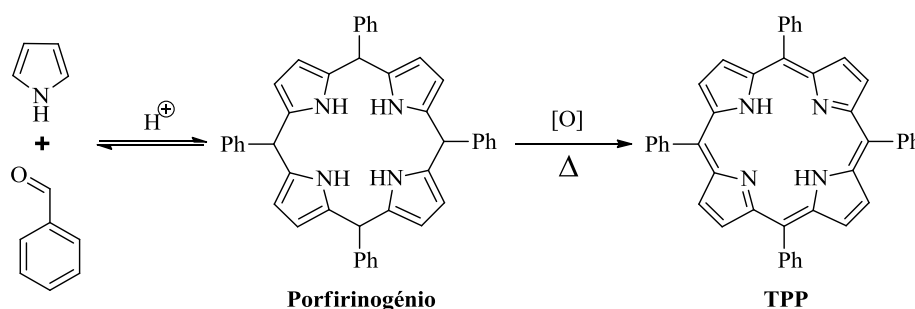


Esquema 2. Síntese de *meso*-tetra-arylporfirinas assimétricas pelo método de Adler-Longo.

Uma outra abordagem para preparar este tipo de macrociclos deve-se a Lindsey e colaboradores (Esquema 3).²¹ É de referir que este método se baseou em três pressupostos: i) o pirrol e o aldeído são espécies reativas e não requerem temperaturas elevadas para reagir, ii) a formação do porfirinogénio (intermediário sem o carácter aromático das porfirinas) é termodinamicamente favorável quando o pirrol reage com o aldeído em condições adequadas e, finalmente, iii) as condições para alcançar o estabelecimento do equilíbrio devem ser apropriadas para uma grande variedade de aldeídos substituídos.²¹

É importante destacar que alguns anos antes, Dolphin tinha reportado a formação do porfirinogénio nas condições de Adler-Longo²² e Rocha Gonsalves descreveu em 1985 a síntese de *meso*-tetra-alkilporfirinas resultantes da condensação do pirrol com acetais alquílicos catalisada por TFA, seguida da reação de oxidação do respetivo porfirinogénio na presença de quinonas.²³

Assim, a estratégia sintética estabelecida por Lindsey consiste em duas etapas. A primeira envolve a formação do porfirinogénio na presença de ácido trifluoroacético (TFA) ou de trifluoreto de boro, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, em atmosfera inerte e condições anidras, à temperatura ambiente durante 30 a 60 minutos. A segunda etapa inclui a oxidação do porfirinogénio a porfirina, utilizando agentes oxidantes como a DDQ ou a *p*-cloranil com recurso a aquecimento. Nestas condições a TPP é obtida com rendimento de $\approx 50\%$ (Esquema 3).²¹



Esquema 3. Síntese da TPP nas condições de Lindsey.

Embora o método de Lindsey permita a obtenção de porfirinas com bons rendimentos a partir de aldeídos sensíveis a condições ácidas, exige condições de elevada diluição o que implica a utilização de grandes volumes de solvente, tornando este método pouco viável para a preparação de macrociclos porfirínicos em grande escala e o uso de elevadas quantidades de agente oxidante inviabiliza a purificação.²⁴

1.3 Reatividade

Tal como os hidrocarbonetos aromáticos os macrociclos porfirínicos prestam-se a diferentes reações de substituição electrófilas como é a reação de formilação, halogenação, nitração, sulfonação, alquilação e acilação.^{10,11} Nesta tese será dado um destaque especial, no capítulo 2, à introdução do grupo formilo em posição *beta* do anel, nomeadamente através da reação de formilação de Vilsmeier-Haack.

As porfirinas podem ainda participar em reações de oxidação, redução, ciclo-adições e substituições nucleofílicas, entre outras.^{10,11,19} Alguns destes tipos de reação serão sujeitas a uma revisão mais aprofundada nos capítulos 3 e 4. Nestes capítulos, será descrita a

utilização de 2-formil-porfirinas para posterior funcionalização, envolvendo o grupo vinilo *via* reações de ciclo-adição 1,3-dipolar e em reações de condensação aldólica.

Como já foi referido os macrociclos porfirínicos podem formar complexos com metais como cobre(II), níquel(II) ou zinco(II). A presença ou ausência de um ião metálico no interior do macrociclo pode ser determinante na reatividade do macrociclo, podendo orientar preferencialmente a reação para as posições *beta* ou *meso*. No interior do macrociclo pode ainda ocorrer a protonação dos nitrogénios internos, com formação de espécies catiónicas na presença de ácido, ou remoção dos hidrogénios ligados aos nitrogénios internos, por ação de uma base forte, originando espécies aniónicas.^{10,11}

1.4 Aplicações

Devido às suas propriedades químicas e físicas, os compostos porfirínicos podem ser aplicados em áreas tão distintas como medicina,²⁵ catálise,²⁶ modelos biomiméticos,²⁷ sensores,²⁸ células fotovoltaicas,²⁹ entre outras.³⁰

No caso da medicina o uso destes compostos tem ganho um grande destaque na deteção de tecidos neoplásicos, no tratamento de tumores e da degeneração da mácula da retina, bem como na inibição de agentes virais presentes no sangue. Tem sido também avaliada a sua potencial aplicação como agentes intercaladores de ácido desoxirribonucleico (ADN), no tratamento de doenças de pele (acne, eczema, psoríase), arteriosclerose e artrites.³¹⁻³⁷

Muitas destas aplicações estão relacionadas com a sua utilização como fotossensibilizadores (PS) em terapia fotodinâmica (PDT).

A PDT está, gradualmente, a tornar-se numa terapia médica muito útil e já recebeu a aprovação regulamentar para o tratamento por exemplo de alguns tumores sólidos, apresentando como vantagem não provocar danos nas áreas envolventes da zona a tratar e ser menos invasivo do que a cirurgia.³⁸

Mais recentemente, a aplicação da PDT tem também vindo a expandir-se a outros domínios como seja a inativação fotodinâmica de microrganismos (PDI do inglês: Photodynamic Inactivation).³⁹⁻⁴³ O facto de estar longe a erradicação de muitas doenças que se pensava no limiar do século XXI estarem controladas (por exemplo, a tuberculose e a malária), o aparecimento de microrganismos multirresistentes, agentes patogénicos sem terapêutica efetiva (por exemplo, HIV, priões e H5N1) e a mobilidade global de pessoas e

mercadorias, tem tornado particularmente atrativo o desenvolvimento desta estratégia para a inativação de microrganismos.^{40,42}

A PDT baseia-se no princípio de que o fotossensibilizador (PS) se concentra preferencialmente nas células tumorais ou em outras células alvo a tratar e a subsequente irradiação com luz visível na presença de oxigénio, destrói apenas essas células.^{38,44} Este processo pode ser desencadeado por geração de radicais livres (mecanismo do tipo I) ou por produção de oxigénio singleto a partir de oxigénio molecular no estado tripleto (mecanismo do tipo II), como está apresentado na Figura 6.⁴⁵ Embora este processo ainda não seja bem compreendido e se coloque a hipótese de que ambos os mecanismos tenham um papel preponderante no dano celular dependendo da quantidade de oxigénio disponível, a maioria dos resultados sugere que a espécie citotóxica preferencial é o $^1\text{O}_2$.⁴⁶

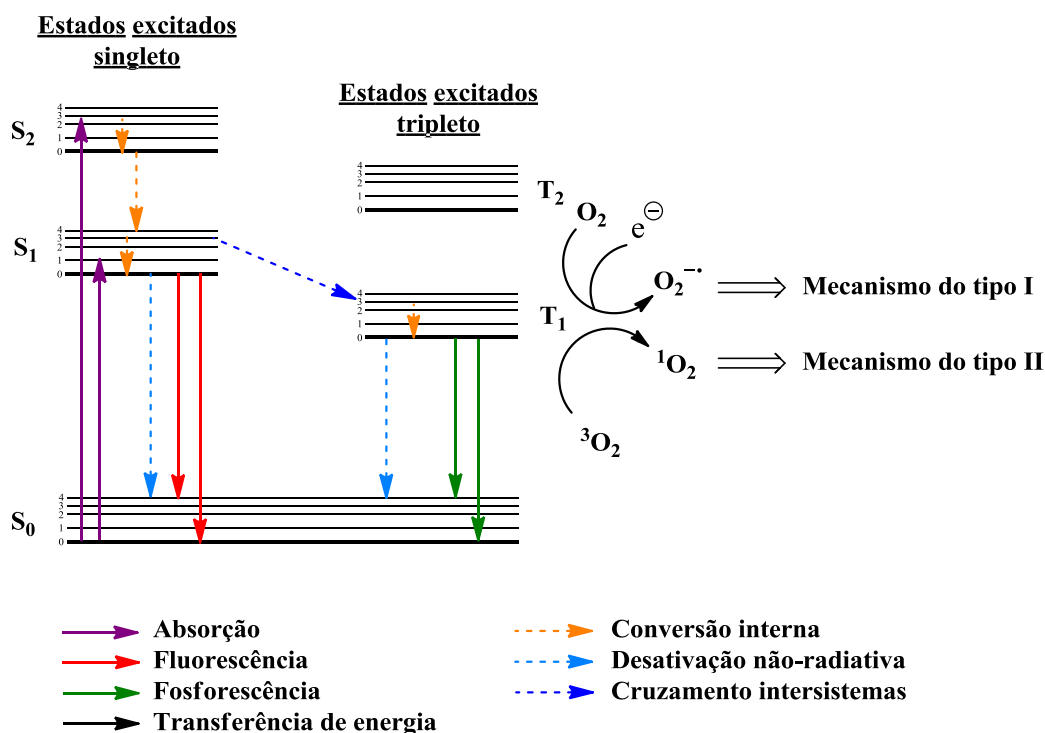


Figura 6. Diagrama de Jablonski modificado.

No entanto, o uso da PDT é limitado devido a alguns efeitos indesejáveis, como por exemplo, a fraca especificidade na bio-distribuição e ainda a prolongada acumulação do PS, na pele.^{47,48}

Na Figura 7 estão apresentadas as estruturas de alguns PSs aprovados para PDT.

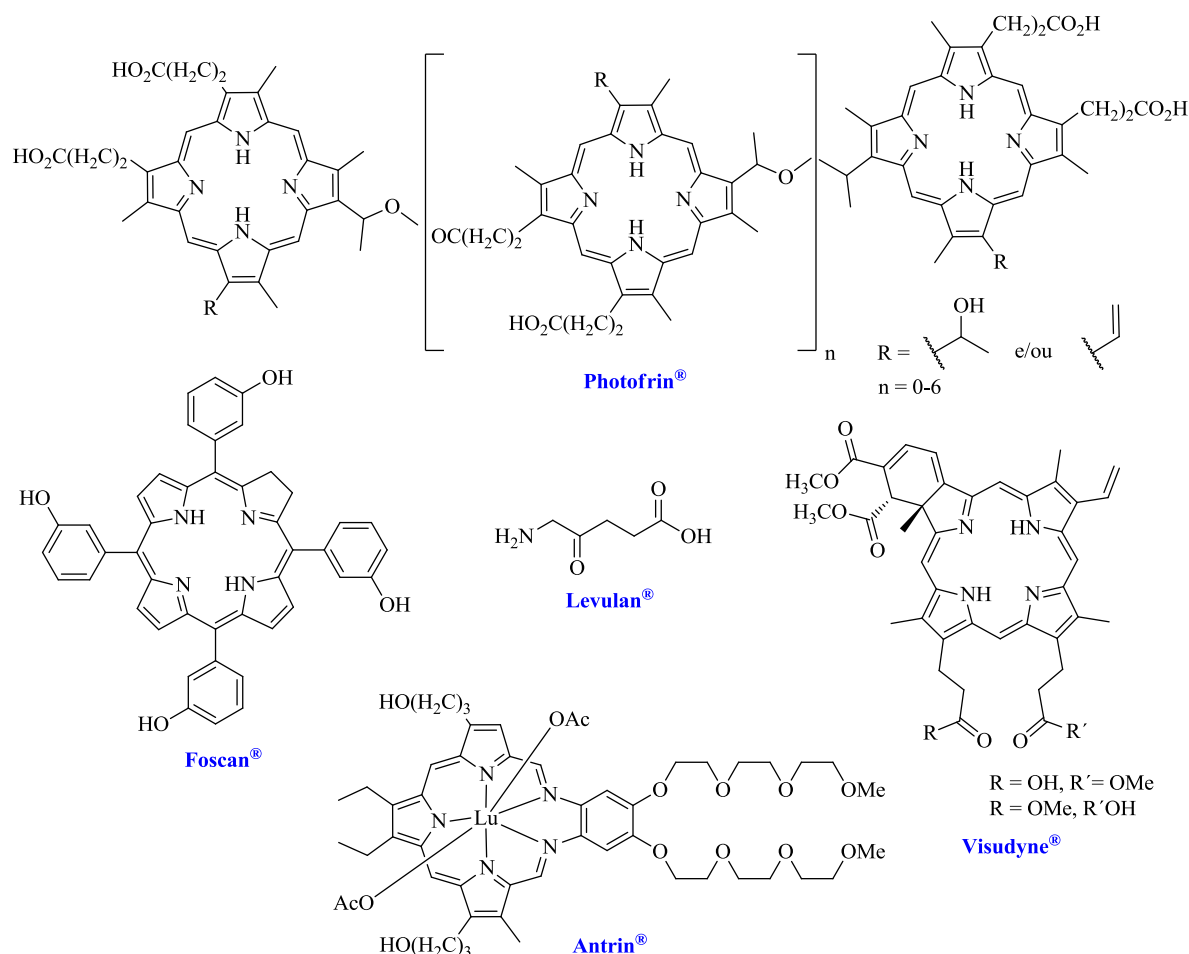


Figura 7. Estruturas moleculares de alguns fotossensibilizadores aprovados para aplicação em PDT.

Os PSs de 1ª geração, como o Photofrin®, apesar de serem amplamente usados no tratamento de vários tumores ou condições pré-cancerígenas, apresentam algumas desvantagens. Destas destacam-se: i) a prolongada fotossensibilidade cutânea, ii) a baixa seletividade para com o tecido tumoral e, iii) a banda de absorção onde é foto-ativada (zona do vermelho) é fraca, não se encontrando na zona ideal do espectro. Para além disso, grande parte destes PSs são misturas de composição variável, não tendo sido possível isolar nem caracterizar o principal composto activo.⁴⁷⁻⁵⁰

Na tentativa de colmatar as falhas dos PSs de 1ª geração, tem-se vindo a desenvolver novas moléculas cuja seletividade e atividade se revele melhor do que as que já se encontram em comercialização. Surgiram então os PSs de 2ª geração. Estas moléculas apresentam algumas diferenças quando comparadas com as primeiras, quer nos intervalos que medeiam entre a administração do PS e a irradiação do tecido neoplásico, quer no que se refere à dose de PS administrada e à luz requerida para provocar a necrose. A síntese

destes PSs permitiu estabelecer algumas características para que um composto possa ser usado em PDT, tais como: i) solubilidade adequada em líquidos corporais, o que condiciona tanto o seu transporte como o tempo de retenção, ii) elevada seletividade para o tecido neoplásico em relação ao tecido normal, iii) não possuir toxicidade na ausência da luz, iv) absorver perto do vermelho do espectro do visível ($\lambda > 650$ nm), já que a radiação deste comprimento de onda tem maior poder de penetração nos tecidos, v) elevado rendimento quântico de oxigénio singleto e, por isso deverá possuir um estado excitado tripleto com tempo de vida e energia adequados, vi) não sofrer degradação pela luz, já que tal se pode refletir negativamente no rendimento quântico do oxigénio singleto, vii) síntese curta e de elevado rendimento, viii) ser uma substância pura e de composição constante e, fundamentalmente, ix) que provoque necrose dos tecidos neoplásicos.^{48,51-54}

Assim, alguns destes PSs de 2ª geração são derivados de porfirinas reduzidas (clorinas e bacterioclorinas), benzoporfirinas, ftalocianinas e naftalocianinas. Estes são compostos que apresentam algumas propriedades fotofísicas desejáveis, como é o caso das clorinas e as bacterioclorinas que apresentam uma banda de absorção intensa entre os 660-690 nm e 730 nm, respetivamente; as ftalocianinas e naftalocianinas apresentam uma banda intensa entre os 670 nm e os 820 nm e as benzoporfirinas apresentam grande aptidão para se localizarem rapidamente nas células neoplásicas.^{51,54,55} De facto, chegou-se à conclusão que o uso de fotossensibilizadores que absorvam a um comprimento de onda maior originaria uma penetração da luz superior, assim como um maior efeito terapêutico.

Uma classe de agentes aplicados também na terapia de tumores inclui os capazes de interatuarem⁵⁶ com o ADN ou de o clivar,⁵⁷ podendo ainda ser úteis noutras áreas como a biotecnologia, engenharia genética, biologia molecular como sondas quando específicas para determinadas sequências de pares de bases de ADN e, ainda na indústria farmacêutica, no desenvolvimento de novos fármacos.⁵⁸⁻⁶¹

Nestes trabalhos tem sido dado especial relevância à capacidade de porfirinas catiónicas como a 5,10,15,20-tetraquis(1-metilpiridínio-4-il)porfirina (Figura 8) intercalar o ADN. Estes estudos, iniciados por Fiel,⁶² tiveram como objetivo desenvolver novos PSs capazes de clivar seletivamente o ADN em células malignas causando-lhe um dano letal. As experiências com a referida porfirina mostraram que esta intercala a hélice de 5 em 5 pares

de bases e pode induzir a fotoclivagem de uma forma mais eficiente do que os derivados da hematoporfirina, como o Photofrin[®].⁶³

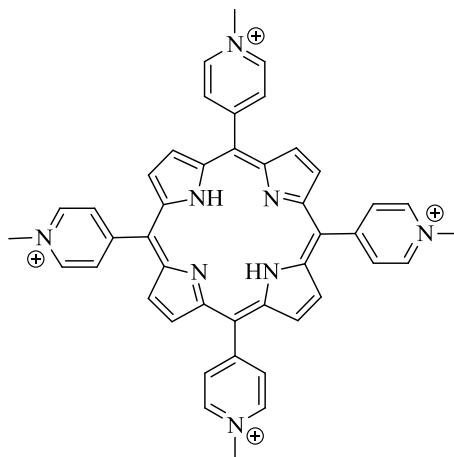


Figura 8. Estrutura da 5,10,15,20-tetraquis(1-metilpiridínio-4-il)porfirina.

Ainda na área da medicina, têm sido sintetizados e funcionalizados macrociclos tetrapirrólicos com propriedades óticas adequadas, como emissão por fluorescência, para virem a ser utilizados em diagnóstico, nomeadamente na área da imagiologia.⁶⁴

Uma outra área de enorme relevância onde os macrociclos porfirínicos também demonstram enorme potencial é a catálise.

A utilização de macrociclos porfirínicos como catalisadores passa por uma estratégia de desenho e síntese de novos sistemas bio-inspirados, baseado no conhecimento detalhado de sistemas enzimáticos que foram selecionados por organismos vivos para oxidações seletivas. Neste contexto, foi desenvolvido nas últimas quatro décadas um amplo leque de estudos utilizando modelos químicos para uma melhor compreensão e imitação de uma classe específica de metalo-enzimas, as mono-oxigenases dependentes do Citocromo P-450, Figura 9.⁶⁵

Esta classe de enzimas atraiu a atenção da comunidade científica principalmente por duas razões: i) catalisam a mono-oxigenação seletiva pelo O₂ de qualquer substrato orgânico, incluindo alcanos e, ii) desempenham um papel fundamental no metabolismo oxidativo de drogas e outros xenobióticos, que é um passo crucial na adaptação dos organismos vivos a um ambiente químico envolvente, em constante mutação.²⁶

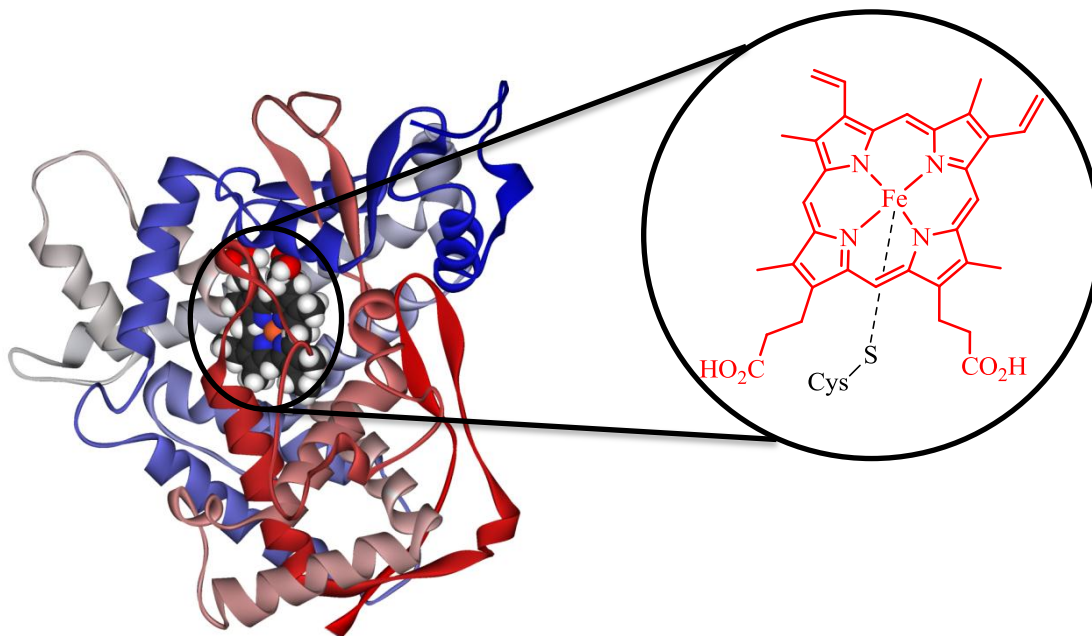


Figura 9. Estrutura do citocromo P-450 com destaque para a localização do complexo de Fe(III) da Protoporfirina IX liagado axialmente ao resíduo de cisteína.

Assim, estudos usando macrociclos porfirínicos complexados com metais como ferro, manganês ou crómio demonstraram que estes podem ser usados como catalisadores eficientes na presença de doadores de oxigénio como o iodosilbenzeno ou peróxido de hidrogénio.⁶⁶

O desenvolvimento de novos catalisadores com base porfirínica levou a que a comunidade científica abandonasse rapidamente a utilização de porfirinas não substituídas nas posições *meso*, devido à sua rápida degradação oxidativa. Assim, dos trabalhos desenvolvidos nos últimos 40 anos, a introdução de grupos arilo substituídos com halogéneos nas posições *meso* do macrociclo porfirínico e, mais recentemente nas posições β -pirrólicas, demonstrou ser a chave para a sua proteção, evitando desta forma a sua destruição e a formação de dímeros cataliticamente inativos.⁶⁷

Os estudos envolvendo porfirinas como catalisadores foram aplicados à oxidação de hidrocarbonetos, aminas e sulfóxidos, reação de olefinas com diazo-ésteres, *N*-desalquilação de aminas aromáticas secundárias e ainda reações de cloração oxidativa.⁶⁸

A possibilidade de macrociclos porfirínicos serem usados como corantes em células solares sensibilizadas por corantes, DSSC (do inglês: Dye Sensitized Solar Cells) tem sido

uma aplicação recentemente explorada. O excessivo consumo dos combustíveis fósseis e as consequências nefastas para o meio ambiente que o seu consumo desenfreado provoca, tem conduzido à procura incessante de alternativas aos combustíveis fósseis como fonte de energia. Algumas das opções que se têm revelado mais promissoras neste momento são provenientes de recursos naturais, como o sol ou o vento.

A utilização de células solares constituídas por corantes adsorvidos em filmes nanocristalinos de TiO_2 tem atraído uma atenção especial, principalmente depois dos trabalhos desenvolvidos por Grätzel, onde foram utilizados complexos de ruténio-bipiridilo.⁶⁹ Estas células permitem uma eficiência de conversão de $\approx 11\%$, tornando-as uma interessante alternativa às convencionais células fotovoltaicas de silício.⁷⁰

As porfirinas apresentam-se pois como compostos que possuem propriedades ideais para serem usadas como corantes para células solares, uma vez que apresentam elevada foto-estabilidade, rigidez estrutural, elevado coeficiente de absorção na zona do visível e grande número de possibilidades de funcionalização em diferentes posições do macrociclo.⁷¹ Assim, várias estratégias sintéticas têm sido desenvolvidas para otimizar as propriedades fotofísicas de derivados porfirínicos e aumentar a sua eficiência para uma possível utilização em células solares. As estratégias mais eficientes, com eficiências de conversão de até 12,3%, implicam a utilização de porfirinas na forma livre ou complexadas com zinco e funcionalizadas com grupos ácido carboxílico, como se exemplifica na Figura 10.^{70b}

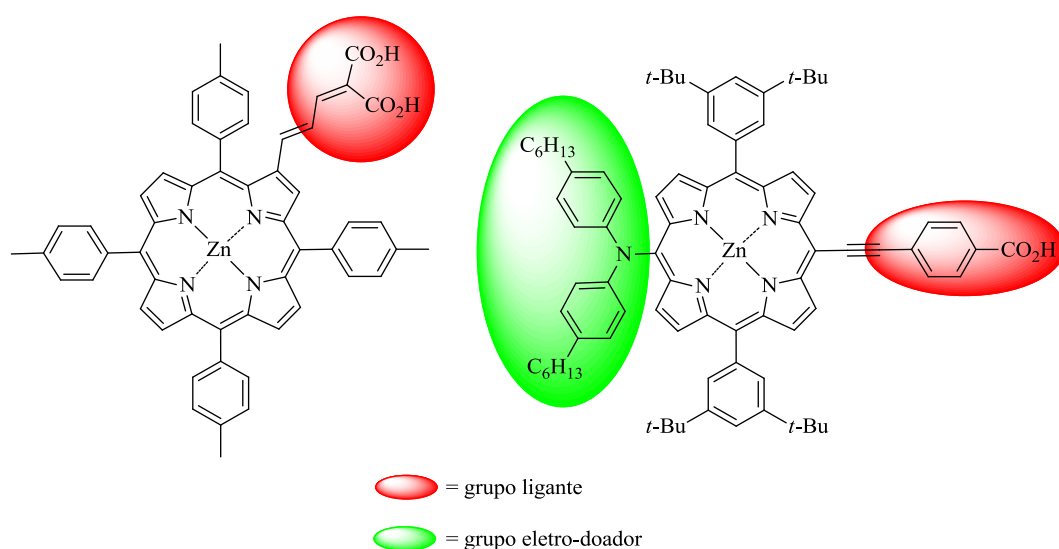


Figura 10. Exemplos de derivados porfirínicos testados para células solares.^{70c,d}

O controlo e a redução da poluição ambiental têm sido outra das preocupações de (alguns!) governos e organizações ambientais, sendo importante desenvolver ferramentas adequadas para a deteção e eliminação de poluentes ambientais, nomeadamente os responsáveis pelo efeito estufa. A estabilidade química e térmica de porfirinas e análogos, aliada à capacidade de alterar as suas propriedades óticas quando expostas a vários analitos, tem sido também explorada na deteção de vários tipos de compostos.

De facto, uma potencial utilidade de macrociclos porfirínicos e derivados é a sua utilização como sensores para monitorização de: i) compostos orgânicos voláteis como álcoois⁷² (metanol e etanol), hexano, ácido acético ou trietilamina⁷³ e, ii) gases⁷⁴ como dióxido de carbono, dióxido de nitrogénio, metano, dióxido de enxofre,⁷⁵ monóxido de carbono, oxigénio e óxido nítrico.⁷⁶

Os derivados porfirínicos têm também sido utilizados em estudos de monitorização de moléculas com atividade biológica que podem causar danos no organismo humano, como é o caso da dopamina ou dos alcaloides nicotina ou a cotinina. O neurotransmissor dopamina quando está presente em concentrações anormalmente baixas causa danos a nível cerebral, como a doença de Parkinson,⁷⁷ e os alcaloides embora sejam prejudiciais, como por exemplo quando provenientes de fontes como o tabaco, podem contudo ser usados como agentes terapêuticos em doenças como a de Alzheimer ou de Parkinson. Este facto torna relevante a determinação das suas concentrações especialmente para a indústria farmacêutica, medicina e na área da toxicologia.⁷⁸ Porfirinas e derivados têm demonstrado elevada capacidade para a deteção de alcaloides, como a nicotina ou a cotinina (Figura 11).

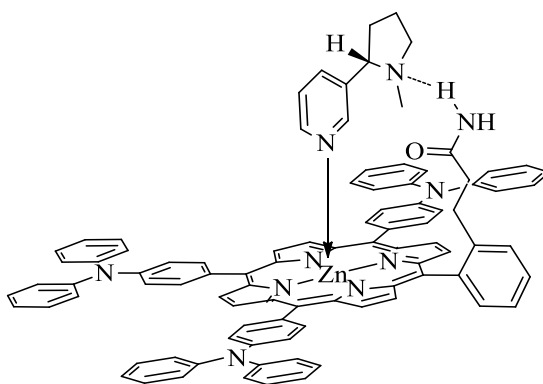


Figura 11. Estrutura proposta para um complexo porfirina-nicotina.^{78a}

Também a nível analítico é de grande importância o desenvolvimento de métodos rápidos, baratos, eficazes e sensíveis para determinados analitos. Assim, a deteção e determinação da concentração de analitos como o peróxido de hidrogénio, formado por ação de enzimas quando oxidam componentes fisiológicos como a glucose, em procedimentos realizados em análises clínicas, utilizando macrociclos porfirínicos, tem gerado grande interesse.⁷⁹

A garantia de segurança em locais como aeroportos, devido ao aumento de ameaças terroristas, levou à procura de métodos eficientes e baratos para a deteção de explosivos como o 2,4,6-trinitrobenzeno (TNT), 2,4-dinitrobenzeno (DNB) e nitrobenzeno (NB). Existem atualmente várias técnicas que permitem a deteção deste tipo de compostos como seja a cromatografia gasosa, cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) ou voltametria cíclica, contudo, estas técnicas apesar de altamente seletivas, apresentam custo elevado, operadores especializados e não são portáteis. Assim, a utilização de novos sensores que permitam uma resposta rápida e fiável à presença de vapores deste tipo de compostos tem despertado elevado interesse junto da comunidade científica. Os derivados porfirínicos têm tido especial destaque devido às suas propriedades físico-químicas.⁸⁰

Os macrociclos porfirínicos e análogos têm também apresentado elevada capacidade para serem usados como quimiossensores para reconhecimento de catiões e aniões.⁸¹ No capítulo 5 desta dissertação, serão apresentados estudos realizados com alguns derivados porfirínicos sintetizados como quimiossensores de catiões metálicos.

CAPÍTULO 2

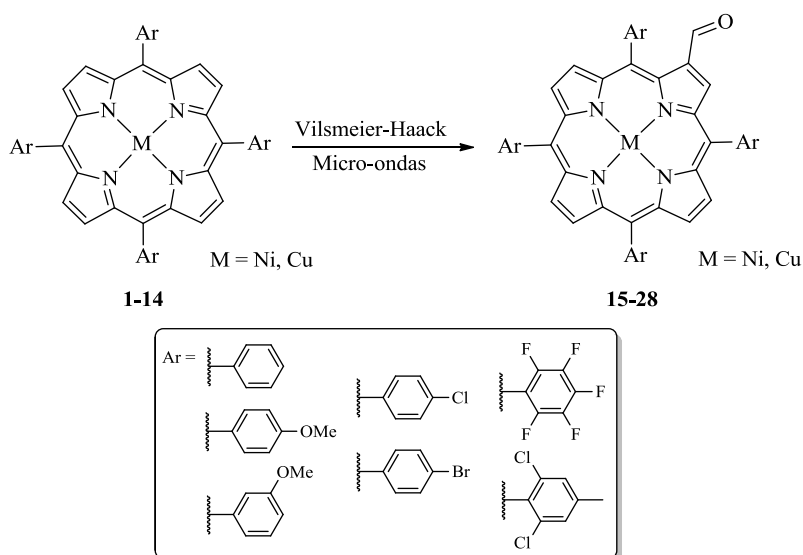
*- Síntese de 2-formil-meso-tetra-arilporfirinas com
irradiação de micro-ondas -*

2. Síntese de 2-formil-*meso*-tetra-arilporfirinas com irradiação de micro-ondas

2.1. Preâmbulo

A utilização de irradiação de micro-ondas em síntese orgânica tem vindo a assumir nos últimos anos um grande destaque, confirmado pelo aumento significativo do número de publicações em que é utilizada esta técnica. A utilização deste tipo de aquecimento apresenta-se hoje como uma alternativa importante face ao aquecimento clássico tradicional.

Na funcionalização de macrociclos porfirínicos, a introdução de grupos formilo no macrociclo através da reação de formilação de Vilsmeier-Haack assume um particular destaque e relevância atendendo à versatilidade deste grupo funcional para posteriores funcionalizações.⁸² Neste trabalho pretendeu-se otimizar as condições de formilação de Vilsmeier-Haack de *meso*-tetra-arilporfirinas recorrendo à irradiação de micro-ondas (Esquema 4).⁸³



Esquema 4. Reação de formilação de Vilsmeier-Haack em *meso*-tetra-arilporfirinas sob irradiação de micro-ondas.

O interesse nesta reação deve-se à grande utilidade que as 2-formil-*meso*-tetra-arilporfirinas apresentam no trabalho desenvolvido quer no grupo de Química Orgânica da

Universidade de Aveiro⁸⁴, quer no de outros grupos.⁸⁵ Assim, propusemo-nos estabelecer condições reacionais para preparar estes derivados, de forma mais rápida e em rendimentos equivalentes ou melhores do que os descritos na literatura quando se recorre a condições clássicas de aquecimento. Neste capítulo, depois de uma breve introdução considerando a importância do aquecimento por micro-ondas em síntese orgânica, nomeadamente na área dos derivados porfirínicos, serão apresentados os resultados obtidos nos estudos de formulação de *meso*-tetra-arilporfirinas envolvendo este tipo de aquecimento.

2.2. Introdução

2.2.1. Algumas considerações sobre a tecnologia de micro-ondas

O desenvolvimento de tecnologia capaz de produzir micro-ondas teve lugar na primeira metade do século XX. No início dos anos 40 esta tecnologia permitiu o surgimento dos radares, sendo o primeiro micro-ondas comercial desenvolvido em 1947. O aperfeiçoamento desta tecnologia permitiu a redução das suas dimensões e peso tornando possível a sua utilização a nível doméstico.⁸⁶ Atualmente, a irradiação de micro-ondas é largamente usada na indústria alimentar, como por exemplo na pasteurização, secagem e processamento de alimentos, na indústria de cosméticos para a extração de corantes e óleos, na indústria farmacêutica para secagem de comprimidos e ainda em medicina no tratamento e diagnóstico de doenças do foro oncológico.^{87,88} É também, e cada vez mais, usado ao nível da investigação de base em áreas que vão desde a síntese química até à química alimentar.⁸⁹

As primeiras referências à aplicação de irradiação de micro-ondas em ambiente laboratorial surgem na década de 70 do século XX, com trabalhos publicados na área da química inorgânica.⁹⁰ No entanto, as primeiras referências sugerindo a possibilidade de utilização de radiação micro-ondas em síntese orgânica, MAOS (do inglês: *Microwaves-Assisted Organic Synthesis*), datam da década de 80 do século passado e devem-se aos grupos de Gedye⁹¹ e Giguere/Majetich.⁹² Nestas duas publicações, que apareceram quase em simultâneo, os autores descreveram o recurso à irradiação de micro-ondas em reações de esterificação e ciclo-adição, respetivamente. Desde então, a utilização de radiação micro-ondas em síntese orgânica disparou substancialmente tendo-se tornado uma área em franca expansão e com um número crescente de publicações científicas nas últimas duas décadas, como se pode observar na Figura 12.

O aparecimento em meados da década de 90 de aparelhos de micro-ondas desenvolvidos especificamente para a realização de síntese orgânica permitiu aos químicos sintéticos o controle de todos os parâmetros reacionais (temperatura, pressão, potência) e com isso maior reprodutibilidade e segurança nas experiências realizadas.^{93,94}

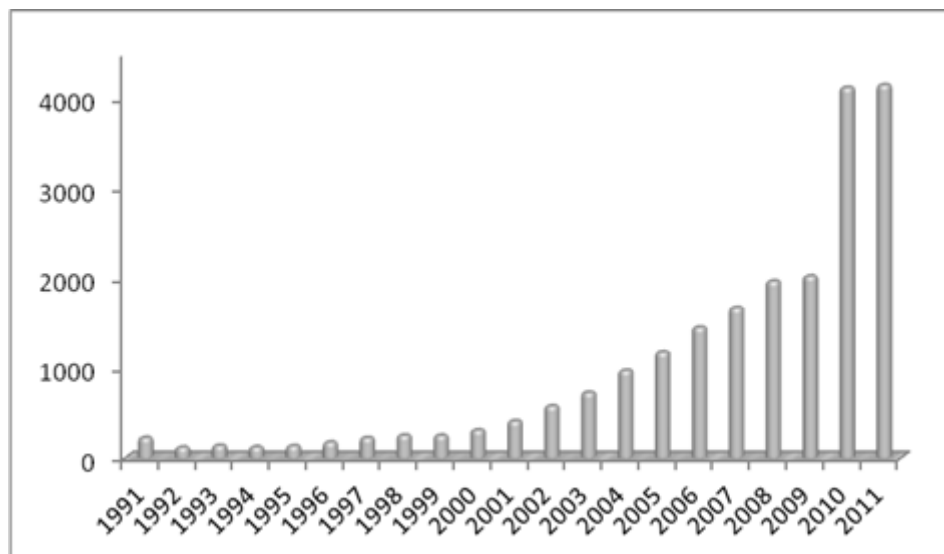


Figura 12. Evolução das publicações em síntese com irradiação de micro-ondas nas últimas duas décadas.[†]

A radiação micro-ondas localiza-se no espectro eletromagnético entre as ondas de rádio e o infravermelho, apresentando comprimentos de onda entre 1 mm e 1 m a que correspondem frequências entre 0,3 e 300 GHz.^{90,93,95} A fim de evitar interferências com radares e telecomunicações, que ocupam a maior parte desta banda de frequências, a esmagadora maioria dos aparelhos de micro-ondas, domésticos e utilizados em síntese orgânica, operam a uma frequência fixa de 2,45 GHz.⁹⁰

Os modernos aparelhos de micro-ondas fabricados especificamente para utilização em síntese orgânica vieram eliminar alguns problemas ao nível da segurança e ainda as limitações relacionados com o uso de equipamentos de micro-ondas domésticos. Estes novos equipamentos reduziram bastante o perigo de explosão, os problemas relacionados com a deformação do vaso reacional e ainda a fraca reprodutibilidade de resultados das experiências efetuadas.⁹⁰

O aquecimento clássico está dependente de correntes de convecção. Este é um processo bastante lento e ineficiente de transferência de energia para o sistema, pois depende da condutividade térmica dos diferentes materiais a serem penetrados. Por outro lado, a irradiação de micro-ondas permite um aquecimento rápido e efetivo no seio da mistura

[†] Dados obtidos da ISI Web usando como palavra-chave: “Microwaves synthesis not plasma not discharge not spectroscopy”.

reacional devido à interação de moléculas polares ou com carga com a radiação (Figura 13).^{93,96}

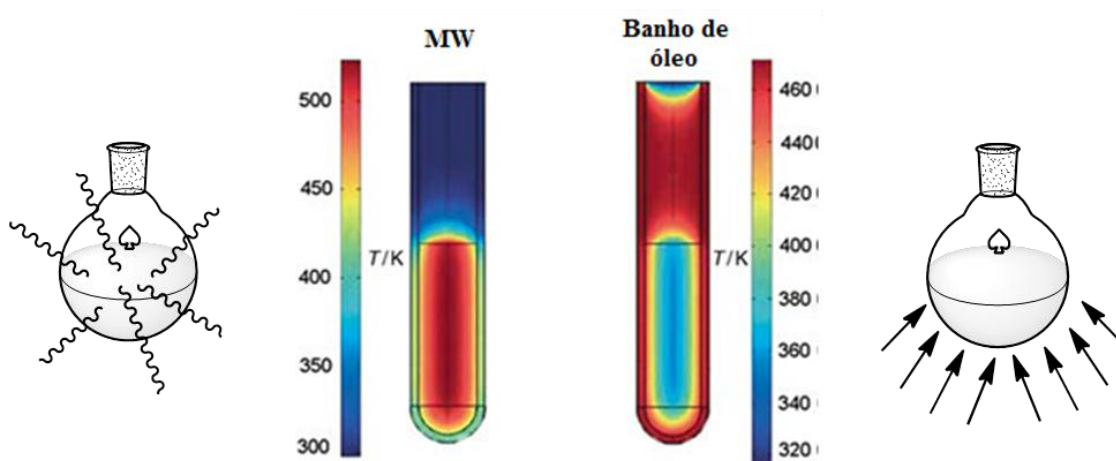


Figura 13. Aquecimento por irradiação micro-ondas *versus* aquecimento térmico convencional.
(adaptado das referências 90e 93)

De facto, a irradiação de micro-ondas fomenta o aparecimento de dois mecanismos que provocam o aquecimento: i) a polarização dipolar de dipolos existentes na mistura com as moléculas de solventes e, ii) condução iónica (devido à presença de partículas carregadas).⁹⁷ Quando uma mistura é sujeita a irradiação com micro-ondas os dipolos presentes na mistura têm tendência a rodar de forma a ficarem alinhados com o campo elétrico aplicado, explicando o mecanismo de polarização dipolar. Como o campo elétrico aplicado oscila, os dipolos têm tendência a realinharem-se com as alterações do campo elétrico, processo esse onde ocorre a libertação de energia sob a forma de calor. O mecanismo de condução é explicado pelo movimento de iões na mistura reacional em função do campo elétrico aplicado. Estas movimentações no seio da mistura reacional aumentam o número de colisões convertendo a energia cinética em calor.^{88,90,93,95,97} Em sistemas nos quais são usados solventes com pouca capacidade de absorver a energia, podem ser adicionados aditivos polares como líquidos iónicos ou elementos inertes compostos por materiais com elevada capacidade de absorver radiação micro-ondas, ampliando assim a capacidade de absorção de energia pela mistura reacional.^{97b}

As grandes vantagens que a síntese de compostos orgânicos com recurso a irradiação de micro-ondas apresenta relativamente à síntese envolvendo a clássica fonte térmica de aquecimento externa (em geral, banho de óleo) são:⁹⁸

- redução dos tempos de reação de horas (ou dias) para minutos, em alguns casos, até segundos;
- permite atingir facilmente elevadas temperaturas;
- solventes com baixos pontos de ebulição podem ser usados com temperaturas acima destes (sob pressão e quando usados em vaso selado);
- o aquecimento dá-se diretamente na mistura reacional, aumentando a eficiência da reação;
- aumento do rendimento dos produtos das reações;
- redução de reações secundárias e consequente redução de produtos indesejados;
- fácil e rápida otimização de diferentes parâmetros reacionais (temperatura, tempo, pressão, presença de aditivos ou catalisadores ou concentração dos reagentes) e,
- aumento da reprodutibilidade das reações.

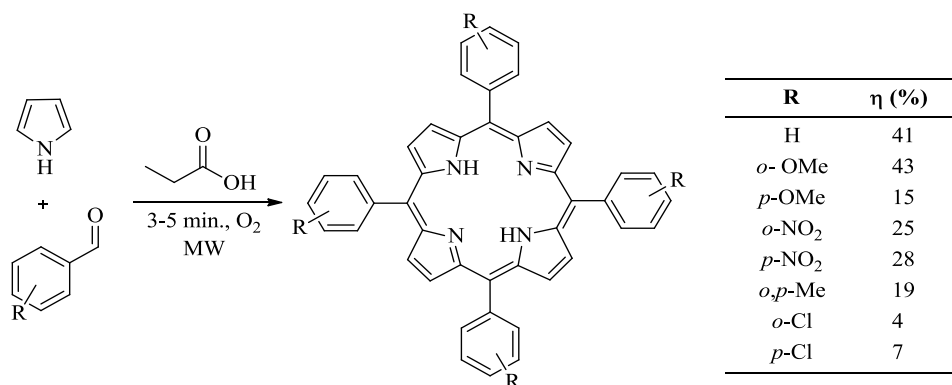
No entanto, o recurso à irradiação por micro-ondas tem algumas limitações, como é o caso da capacidade limitada da radiação micro-ondas em penetrar nos materiais que a absorvem (p. ex. solventes e misturas reacionais), o que dificulta, para já, o uso desta tecnologia a uma escala industrial.⁹⁹

2.2.2. Síntese e derivatização de porfirinas com irradiação de micro-ondas

Como já foi referido, o recurso à irradiação de micro-ondas tem sido aplicado a uma vasta gama de reações em química orgânica viabilizando em alguns casos a síntese de novos compostos, e em outros melhorando a eficiência das transformações.

Também na química que envolve a síntese e derivatização de macrociclos porfirínicos se tem utilizado com sucesso a irradiação de micro-ondas. O recurso a esta técnica tendo como alvo a preparação de macrociclos porfirínicos foi descrita pela primeira vez no início da década de 90 por Petit e colaboradores.¹⁰⁰ O autor descreveu a síntese da TPP em micro-ondas doméstico com um rendimento de 9,5% usando o pirrol e o benzaldeído imobilizados em sílica gel. Bastou uma década para que a TPP fosse obtida com rendimento de 41%, num único passo reacional com recurso à irradiação de micro-ondas usando quantidades catalíticas de ácido propanóico.¹⁰¹ Este estudo foi estendido à

preparação de outras *meso*-tetra-arilporfirinas obtendo-se rendimentos que variam entre 4% e 43%, que são em geral, superiores aos obtidos através de outros métodos e onde foram usadas maiores diluições (Esquema 5).



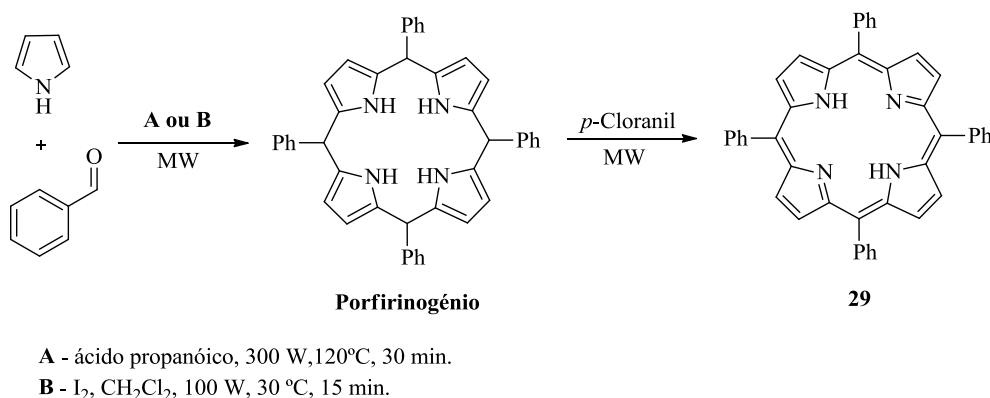
Esquema 5. Método de síntese de *meso*-tetra-arilporfirinas com recurso a irradiação de micro-ondas desenvolvido por Chauhan.¹⁰¹

De Paula,¹⁰² mais recentemente, publicou um estudo de síntese da TPP seguindo o método desenvolvido por Adler e Longo mas substituindo o aquecimento clássico por irradiação de micro-ondas. Nesse trabalho foi realizada a otimização das condições reacionais para a obtenção da TPP, em que foram estudados parâmetros como temperatura, pressão, potência, tempo, solvente, concentração dos reagentes e presença/ausência de oxidante (nitrobenzeno). Os autores isolaram a TPP com um rendimento de 35% usando como condições ótimas os reagentes numa concentração de 0,20 mol.dm⁻³, irradiando durante 5 minutos com uma potência de 650 W num sistema pressurizado (3 bar) a 200 °C numa mistura de ácido propanóico:nitrobenzeno (13:7).¹⁰²

Um estudo semelhante foi desenvolvido por Mikus e colaboradores¹⁰³ mas seguindo o método de Lindsey de dois passos reacionais para a preparação de *meso*-tetra-arilporfirinas. Neste caso, os autores conseguiram evitar a utilização de solventes ou reagentes tóxicos como é o caso do BF₃.Et₂O (Esquema 6, A).

Na literatura encontram-se descritos outros estudos envolvendo a preparação de *meso*-tetra-arilporfirinas em dois passos reacionais sob irradiação de micro-ondas. É o caso do trabalho desenvolvido por Lucas e colaboradores¹⁰⁴ em que a condensação do pirrol com o aldeído ocorre na presença de quantidades catalíticas de iodo molecular em CH₂Cl₂ (Esquema 6, B). A preparação do intermediário porfirinogénio prolonga-se por 15 minutos,

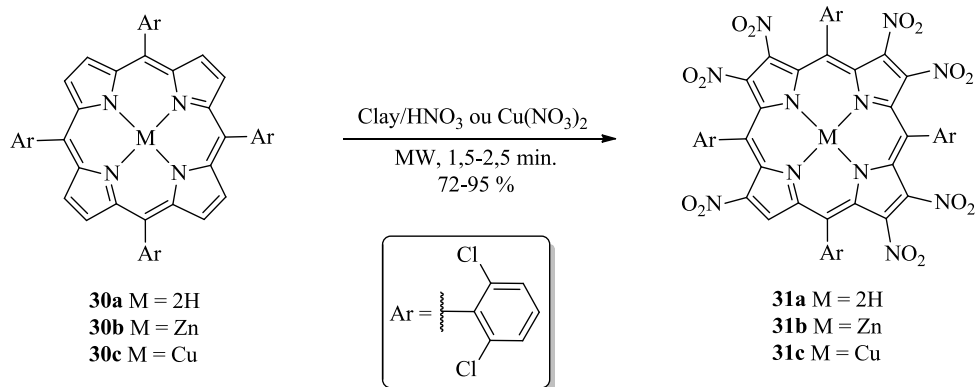
enquanto a oxidação deste a porfirina ocorre na presença de *p*-cloranil com um tempo de irradiação de 1 minuto. Ambos os passos reacionais ocorrem a uma temperatura de 30 °C e a uma potência de 100 W sendo a TPP isolada com um rendimento de 47 %.¹⁰⁴



Esquema 6. Adaptação do método de Lindsey para a síntese de *meso*-tetra-arilporfirinas (aqui exemplificado para a TPP) recorrendo à irradiação de micro-ondas desenvolvido por Mikus¹⁰³ (A) e Lucas¹⁰⁴ (B).

É possível ainda encontrar na literatura referências à formação de diversos complexos metálicos porfirínicos em bons rendimentos sob irradiação de micro-ondas, como sejam os complexos formados com lantanídeos na presença de cloreto de lítio,¹⁰⁵ com sais de metais de transição em *N,N*-dimetilformamida (DMF)¹⁰⁶ e 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU)¹⁰⁷ ou na presença de líquidos iónicos.¹⁰⁸ Estas estratégias sintéticas tornam-se particularmente interessantes em casos onde as condições de aquecimento clássico exigem condições reacionais agressivas e prolongados tempos de reação, como é o caso da preparação de complexos com iões metálicos do grupo 10 da tabela periódica como Ni(II), Pt(II) ou Pd(II).¹⁰⁹ O recurso à irradiação de micro-ondas permite nestes casos usar condições reacionais mais suaves, reduzir significativamente os tempos de reação e, ainda, obter os compostos pretendidos em bons rendimentos.

As reações de derivatização de macrociclos porfirínicos têm também recorrido à utilização de irradiação de micro-ondas. É o caso da funcionalização das posições *beta* da 5,10,15,20-tetraquis(2,6-diclorofenil)porfirina com grupos nitro (Esquema 7), onde são substituídos sete dos oito prótons pirrólicos com tempos de irradiação reduzidos (1,5 a 2,5 minutos) e com rendimentos de 72% a 95%.¹¹⁰ Este método para além de permitir a obtenção de rendimentos elevados e reduzidos tempos de reação, minimiza o uso de ácidos corrosivos.



Esquema 7. β -polinitração de *meso*-tetra-arylporfirinas.¹¹⁰

A alquilação de *p*-hidroxifenil-porfirinas descrita por Ren¹¹¹ com rendimentos acima de 70% ocorre também sob irradiação de micro-ondas. A reação ocorre na presença do respetivo brometo de alquilo, K_2CO_3 , em DMF, irradiando a mistura reacional com uma potência de 300 W e por períodos de 3 a 8 minutos, dependendo da extensão da cadeia alifática do brometo de alquilo.

O grupo de Aveiro demonstrou a utilidade da irradiação de micro-ondas na preparação de diversos derivados¹¹² e no que se refere aos macrociclos porfirínicos na preparação das clorinas **32** e **33** através de reações de Diels-Alder, Figura 14. Nesta reação observou-se também a formação da bacterioclorina **34** e da isobacterioclorinas **35**. A reação ocorre entre a 5,10,15,20-tetraquis(pentafluorofenil)porfirina e pentaceno ou tetraceno em diclorobenzeno, variando a temperatura entre 180 e 200 °C com tempos de irradiação de 30 a 45 minutos.¹¹³ A ativação com micro-ondas permitiu aumentar significativamente os rendimento da clorina **32** (83% *versus* 23%) e da clorina **33** (23% *versus* 0%) obtidas sob as condições de aquecimento clássico.¹¹⁴ Esta abordagem experimental foi ainda estendida pelo mesmo grupo com êxito a outro tipo de macrociclos, as safirinas.¹¹⁵

Outras reações de derivatização de macrociclos porfirínicos envolvendo irradiação de micro-ondas têm sido ainda descritas na literatura, como seja a substituição nucleofílica de átomos de fluor na posição *para* da 5,10,15,20-tetraquis(pentafluorofenil)porfirina por aminas primárias em *N*-metilpirrolidina com tempos de irradiação de 10-30 minutos, sendo os produtos isolados em rendimentos que se situam entre os 80% e os 95%.¹¹⁶ Recentemente dois grupos, de Scanlan¹¹⁷ e Maillard,¹¹⁸ descreveram rotas sintéticas através de reações de ciclo-adição do tipo “click chemistry” para a preparação de glicoporfirinas recorrendo à irradiação de micro-ondas.

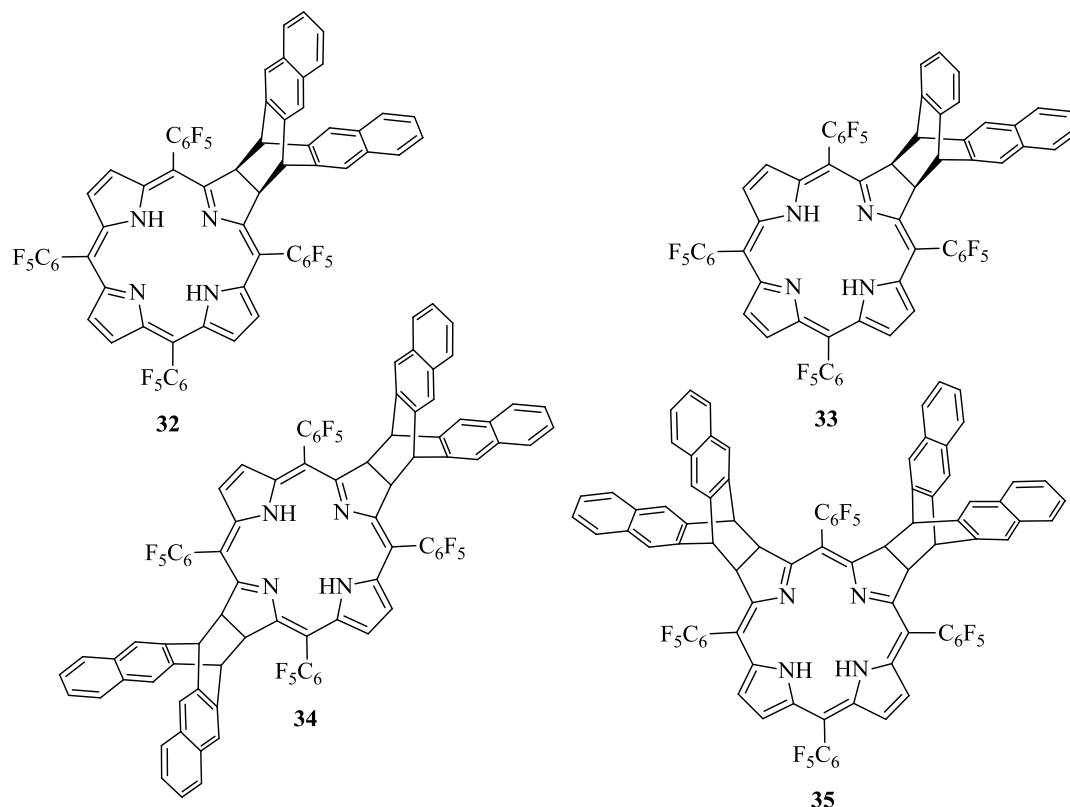
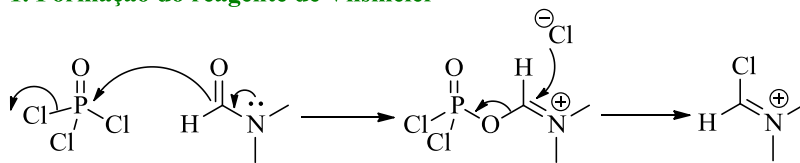


Figura 14. Estruturas de derivados da 5,10,15,20-tetraquis(pentafluorofenil)porfirina obtidos em reações de Diels-Alder com irradiação de micro-ondas.¹¹³

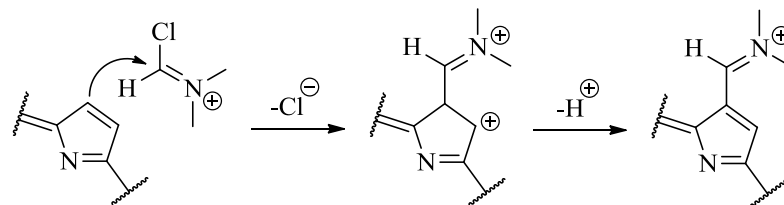
2.2.3. Reação de Vilsmeier-Haack e a síntese de 2-formil-tetra-arilporfirinas

Desde a sua primeira publicação em 1927, a reação de formilação de Vilsmeier-Haack tem sido aplicada para a introdução do grupo formilo num vasto leque de substratos, que compreende desde benzenos substituídos até heterociclos complexos.¹¹⁹ Nesta reação é, geralmente, utilizado o cloreto de fosforilo (POCl_3) e a DMF,¹²⁰ para gerar o reagente de Vilsmeier (Esquema 8, 1). No entanto, podem ser usados outros cloretos de acilo como o cloreto de tionilo (SOCl_2), cloreto de oxalilo $[(\text{COCl})_2]$ ou fosgénio (COCl_2). Depois da formação do reagente de Vilsmeier que é, geralmente, gerado *in situ*, segue-se o ataque desta espécie electrofílica ao substrato aromático (Esquema 8, 2). Este passo leva à formação do sal de imínio, que por hidrólise básica (Esquema 8, 3) gera o grupo formilo. Esta reação permite a obtenção do produto de mono-substituição por controlo das quantidades estequiométricas dos reagentes envolvidos na reação.¹¹⁹

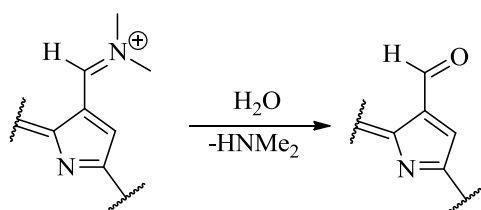
1. Formação do reagente de Vilsmeier



2. Substituição electofílica



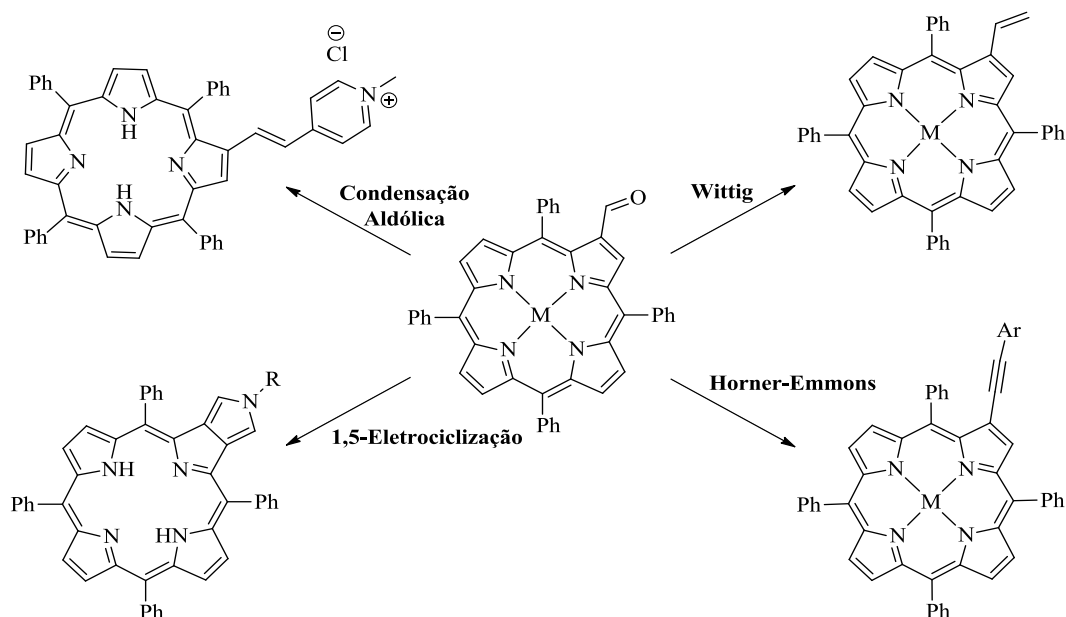
3. Hidrólise



Esquema 8. Mecanismo da reação de Vilsmeier-Haack exemplificado para uma unidade pirrólica de uma porfirina.

Como já foi mencionado, a reação de Vilsmeier-Haack é um dos métodos mais usuais para a formilação de diversos substratos aromáticos, alifáticos e heteroaromáticos¹²¹ e o grupo carbonilo gerado, devido à sua versatilidade, é usado como uma ferramenta poderosa na síntese de compostos heterocíclicos como indóis, quinazolininas, piridinas, cromonas, quinolinonas, etc.¹²²⁻¹²⁴

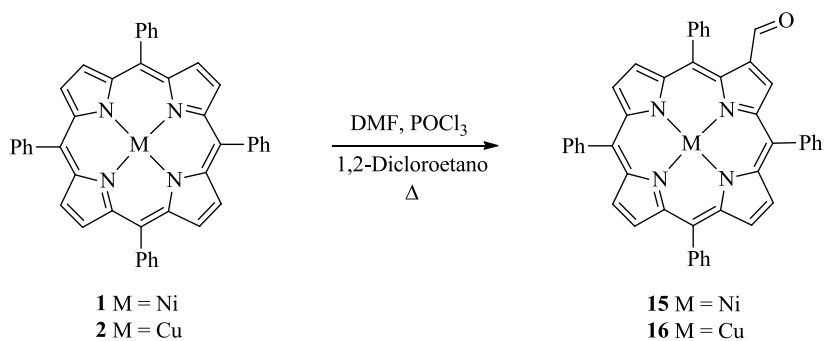
De facto, a reação de Vilsmeier-Haack é o método de eleição para a introdução do grupo formilo em porfirinas, nomeadamente para a obtenção de 2-formil-5,10,15,20-tetra-*aril*porfirinas. Inhoffen *et al.*¹²⁵ foi o primeiro a introduzir esta reação na química dos derivados porfirínicos. O grupo formilo na posição *beta* das porfirinas tem sido usado para novas funcionalizações recorrendo a um vasto número de reações como as de Horner-Emmons,¹²⁶ Wittig,¹²⁷ Grignard,¹²⁸ McMurry,¹²⁹ base de Schiff,¹³⁰ Knoevenagel,^{82,131} 1,5-eletrociclizações,¹³² condensação aldólica,^{84d} entre outros. (ver Esquema 9).



Esquema 9. Alguns exemplos de reações de funcionalização a partir de derivados porfirínicos 2-formilados.

Estudos anteriores descritos na literatura, envolvendo a formilação de Vilsmeier-Haack de macrociclos porfirínicos, mostram que complexos de Pt são muito pouco reativos nas condições da reação de Vilsmeier-Haack e que complexos porfirínicos de Zn(II) e Mg(II) não toleram as suas condições ácidas, provocando a saída do metal do interior do macrociclo conduzindo ao derivado porfirínico na forma de base livre (*free base*).^{85,133}

Ponomarev e colaboradores,¹³⁴ demonstraram que nas condições de Vilsmeier-Haack, o produto obtido ainda que com muito baixo rendimento, em porfirinas na forma de base livre e não substituídas nas posições *meso*, não é o derivado formilado na posição 2 esperado mas sim, o produto da cloração nas posições *meso*.¹³⁵ Assim, as metaloporfirinas mais utilizadas para a preparação de 2-formil-*meso*-tetra-arilporfirinas são os derivados de Ni(II) e Cu(II) (Esquema 10). Estes dois complexos porfirínicos (Esquema 10, **1** e **2**) são descritos na literatura como sendo aqueles que são mais adequados para este tipo de reação pois para além de permitirem obter os melhores rendimentos são os que melhor toleram as condições agressivas da reação de Vilsmeier-Haack uma vez em que ocorre a formação de HCl.^{85,133} Na literatura são reportados tempos de reação de 17 e 7 h para a preparação dos derivados **15** e **16** obtidos com rendimentos de 74% e 90%, respetivamente.¹³⁶



Esquema 10. β -formilação dos complexos de Ni(II) e Cu(II) da *meso*-tetrafenilporfirina nas condições de Vilsmeier-Haack com aquecimento clássico.

A utilização de metaloporfirinas de Cu(II) face aos derivados de Ni(II) apresenta como vantagem poder-se remover o ião metálico mais facilmente, com a adição de ácido sulfúrico concentrado antes do passo de hidrólise, obtendo-se deste modo a correspondente 2-formil-*meso*-tetra-arylporfirina livre. Este facto também permite a caracterização do macrociclo por RMN, nomeadamente, ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C . Tal não seria possível se o Cu(II) se mantivesse no interior do macrociclo devido ao seu carácter paramagnético. Contudo, se a descomplexação for efetuada depois do passo de hidrólise do sal de imínio, ou seja, tratando os derivados de Ni(II) ou Cu(II) da 2-formil-tetrafenilporfirina com um ácido forte (H_2SO_4 conc.), ocorre a formação do derivado porfirínico com um anel benzociclo-hexanona, **36**, resultante do ataque intramolecular do anel aromático ao grupo carbonilo mediado pelo meio ácido.^{137,138} Se este mesmo tratamento for efetuado em derivados porfirínicos com grupos eletro-doadores nas posições *meta* do grupo fenilo, observa-se uma segunda ciclização envolvendo a posição 3 do macrociclo porfirínico e a posição *orto* do anel fenilo adjacente originando o derivado **37** com um anel fundido adicional (Figura 15).¹³⁸

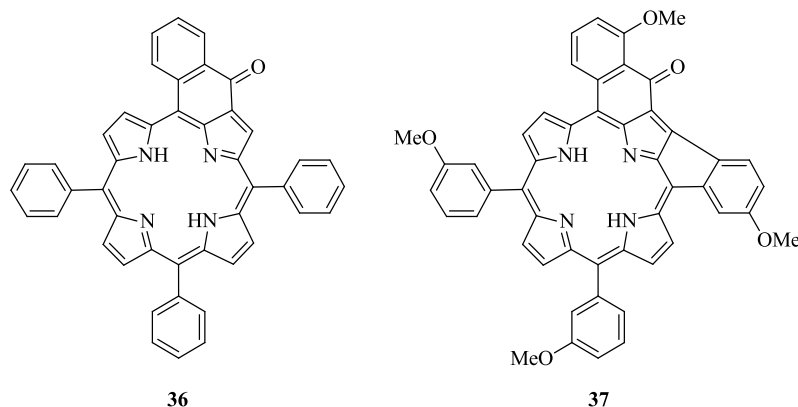
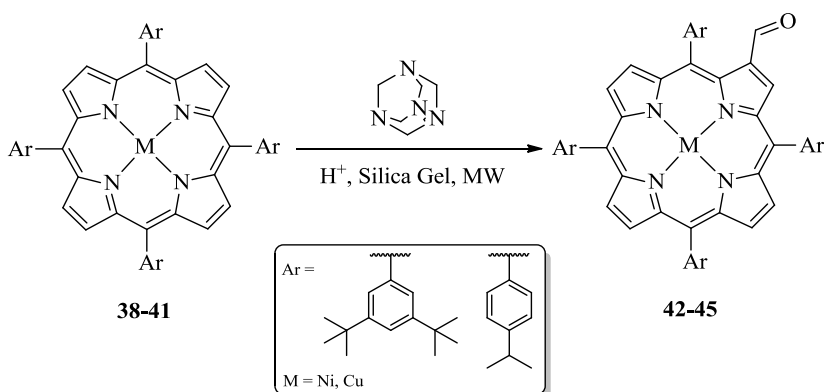


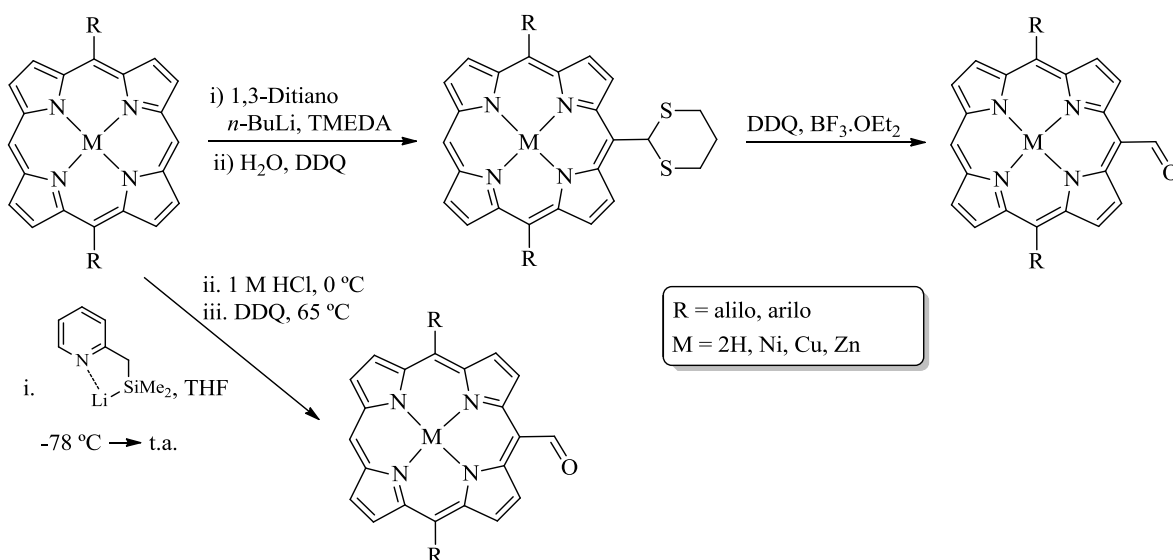
Figura 15. Produtos de reação de intraciclicação de 2-formil-meso-tetra-arilporfirinas na presença de H_2SO_4 conc.

Yaseen *et al.*¹³⁹ mostrou que quando a reação de formilação de macrociclos tetrapirrólicos complexados com Cu(II) ou Ni(II) é realizada usando suportes poliméricos inorgânicos ou sílica gel nas condições de Vilsmeier e sob irradiação de micro-ondas apenas ocorre a descomplexação do macrociclo porfirínico. Como a tentativa de formilação de metaloporfirinas, através da reação de Vilsmeier-Haack com os reagentes em suportes sólidos e com recurso a irradiação por micro-ondas não foi bem-sucedida, este autor optou por recorrer a uma estratégia sintética diferente, efetuando a formilação do macrociclo sob condições de Duff (Esquema 11).¹³⁹ Nestas condições os derivados β -formilados, **42-45**, foram obtidos com rendimentos entre 50% e 54%, após irradiação com micro-ondas dos respetivos complexos porfirínicos de Ni(II) e Cu(II), **38-41**, por um período de 18 minutos na presença de urotropina e sílica gel acidificada.¹³⁹



Esquema 11. Formilação de metaloporfirinas através de reação de Duff.¹³⁹

A formilação de porfirinas com posições *meso* não substituídas tem sido também conseguida seguindo várias estratégias sintéticas. Os primeiros métodos usados na formilação das posições *meso* também recorreram às condições de formilação de Vilsmeier-Haack, gerando o reagente de Vilsmeier com POCl_3 e DMF ou 3-(dimetil)aminoacroleína conduzindo ao respetivo derivado formilado ou etilenoformilado, com rendimentos acima de 90%.^{135,140} Outra estratégia sintética envolve a utilização de acetais na preparação do macrociclo porfirínico e subsequente desproteção ácida para gerar o grupo formilo.¹⁴¹ Uma outra alternativa recorre ao uso de 1,3-ditiano na presença de *n*-BuLi e posterior desproteção por tratamento do intermediário mono-substituído com DDQ e $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Esta estratégia sintética permite obter o derivado formilado com rendimentos que variam entre 39% e 94%, Esquema 12.^{140b,142} No entanto, este procedimento mostra-se apenas eficiente na presença de metaloporfirinas. Quando aplicado a porfirinas na forma livre os rendimentos não vão além dos 47%. No entanto, Takanami e colaboradores desenvolveram uma abordagem sintética semelhante, mas que permite obter *meso*-formilporfirinas quer na forma livre quer na forma de complexos metálicos numa reação do tipo “one pot” de uma forma eficiente (Esquema 12).¹⁴³



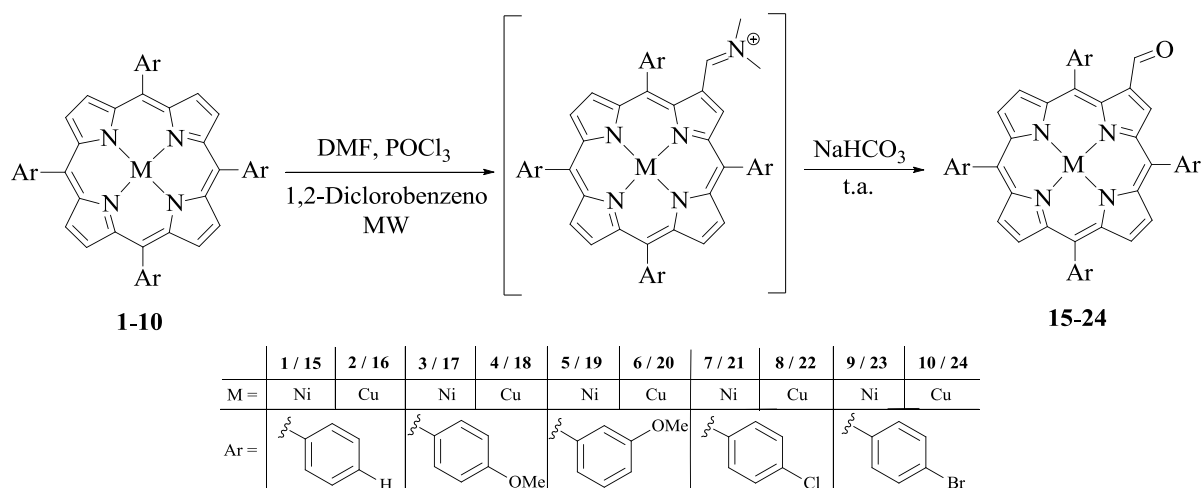
Esquema 12. Estratégias sintéticas de formilação das posições *meso* de macrociclos porfirínicos desenvolvidos por Senge^{140b,142} e Takanami.¹⁴³

Em relação às posições *beta* pirrólicas, a reação de formilação de Vilsmeier-Haack apresenta-se como a única alternativa descrita na literatura para introduzir diretamente o grupo formilo no anel porfirínico.

2.3. Estudos de síntese de 2-formil-5,10,15,20-tetra-arilporfirinas sob irradiação de micro-ondas

2.3.1. Otimização das condições reacionais

Com a finalidade de encontrar as melhores condições para a utilização de radiação micro-ondas para a formilação de Vilsmeier de *meso*-tetra-arilporfirinas, começou-se por otimizar as condições reacionais para os complexos Ni(II) e Cu(II) da *meso*-tetrafenilporfirina, TPP, **1** e **2** (Esquema 13).



Esquema 13. Reação de formilação de Vilsmeier-Haack de *meso*-tetra-arilporfirinas substituídas sob irradiação de micro-ondas.

Os primeiros estudos efetuados envolveram a formilação do complexo de Ni(II) da TPP **1** e foram realizados em 1,2-dicloroetano e na presença de um excesso de POCl₃ e DMF de acordo com as condições clássicas.¹³⁶ As reações foram realizadas num aparelho de micro-ondas de investigação em vaso aberto a 100 °C aplicando uma potência inicial de 160 W. Nestes estudos foi sempre utilizada a mesma quantidade de complexo porfirínico (25,0 mg) em 5 mL de solvente. Ao fim de 30 minutos de reação procedeu-se à hidrólise do sal de imínio tendo-se isolado, após os procedimentos usuais de lavagem, extração, secagem da fase orgânica e purificação da mesma, o derivado formilado **15** com um rendimento de 45%. Foi recuperado 4% do complexo de partida **1** que não reagiu (ver Tabela 1).

Verificou-se que usando estas condições reacionais para obter um rendimento reacional análogo ao obtido com o aquecimento clássico (74% após 17 horas de reação) é necessário aumentar o tempo de reação para 90 minutos. De acordo com a literatura, este tempo de reação é considerado muito elevado e inadequado para reações sob irradiação de micro-ondas.⁹³

Sabendo que o tipo de solvente é importante para a absorção de irradiação¹³⁹ e consequentemente para obtenção dos produtos esperados da reação, decidiu-se testar, nas mesmas condições, outros solventes com diferentes fatores de perda ($\tan\delta$)¹⁴⁴ como 1,4-dioxano, DMF, 1,2-diclorobenzeno e nitrobenzeno.

Tabela 1. Rendimentos do composto 15 obtido em diferentes solventes com uma potência inicial de 160 W por 30 minutos.

Solvente	$\tan\delta^a$	1 Recuperada (%)	15 (%)	η^b (%)
1,4-dioxano	< 0,1	≈ 100	-	-
1,2-dicloroetano	0,127	4	45	46
DMF	0,161	≈ 100	-	-
1,2-diclorobenzeno	0,280	27	58	79
Nitrobenzeno	0,589	33	15	22

^a - 2, 45 GHz, 20 °C. ^b - Cálculo com base na porfirina consumida.

Os resultados obtidos encontram-se compilados na Tabela 1, tendo-se verificado que as reações em 1,4-dioxano e DMF não conduziram ao derivado pretendido, tendo-se recuperado na totalidade a porfirina de partida. Estes resultados podem ser justificados com base nos baixos valores de fatores de perda apresentados por estes solventes e consequentemente uma baixa capacidade em converter energia eletromagnética em calor.

No caso do nitrobenzeno apesar de se ter observado a formação do derivado **15**, com um rendimento de 15%, apenas foi possível recuperar 33% de porfirina de partida **1**. Estes resultados apontam para uma degradação dos produtos na mistura reacional que pode ter tido origem no elevado valor do fator de perda apresentado pelo nitrobenzeno (0,589).

Quando se utiliza o 1,2-diclorobenzeno, com um fator de perda ligeiramente superior ao do 1,2-dicloroetano, observa-se uma melhoria do rendimento da reação de 13% quando comparado com o rendimento obtido em 1,2-dicloroetano. Neste solvente verificou-se ainda uma diminuição da formação de produtos de degradação, tendo-se recuperado 27% de porfirina de partida.

Os resultados obtidos com os vários solventes testados levaram-nos a seleccionar o 1,2-diclorobenzeno como o solvente com maior potencialidade para otimizar as condições reacionais. Assim, decidiu-se testar neste solvente, potências iniciais de 250 e 500 W e ainda tempos de reação de 15 e 45 minutos encontrando-se os resultados obtidos na Figura 16.

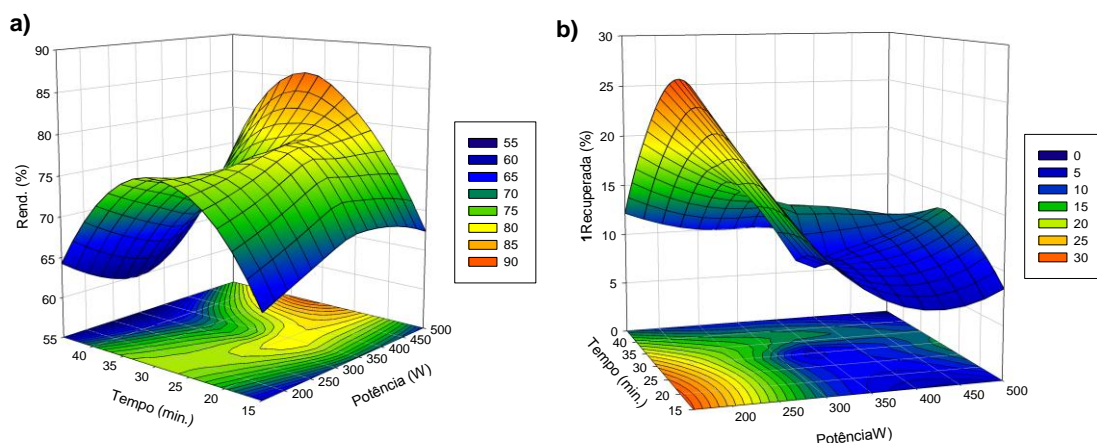


Figura 16. Resposta de superfície e curvas de contorno dos resultados experimentais obtidos para a *beta* formilação do composto 1 em 1,2-diclorobenzeno com irradiação de micro-ondas. (a) Rendimento do composto 15 isolado, calculado com base na porfirina 1 recuperada. (b) Percentagem do composto 1 recuperado.

Em geral, os melhores rendimentos 79, 74 e 86%, com base na porfirina recuperada, são obtidos para o tempo de reação de 30 minutos, para os três valores de potência inicial aplicada, 160, 250 e 500 W, respetivamente.

De facto, para uma potência inicial de 160 W o aumento do tempo de reação de 15 para 30 minutos permite aumentar o rendimento do composto **15** de 61% para 79% e recuperar quantidades semelhantes de produto de partida que não reagiu, $\approx 28\%$. Ao se prolongar a reação até 45 minutos observa-se um aumento do rendimento do produto formilado mas a quantidade de porfirina recuperada é bastante menor (7%), o que resulta na diminuição do

rendimento da porfirina com base na porfirina recuperada. Quando se aplica uma potência inicial de 250 W a diferença de rendimentos do composto **15** para os tempos de 15 (72%) e 30 (74%) minutos é menos significativa, bem como a quantidade de porfirina de partida recuperada ($\approx 15\%$). A esta potência e para o tempo de reação de 45 minutos, embora a quantidade de porfirina de partida recuperada seja da mesma ordem de grandeza da obtida nas condições anteriores, $\approx 15\%$, verifica-se uma diminuição no rendimento para 60%.

Por fim, quando foi aplicada uma potência inicial de 500 W e um tempo de irradiação de 30 minutos o derivado 2-formilado foi isolado com um rendimento de 86%. De facto o melhor, tendo em conta todas as condições reacionais testadas. Este valor é análogo ao obtido na reação com aquecimento clássico mas, como já foi referido, neste caso são necessárias 17 horas de reação contra os 30 minutos com irradiação de micro-ondas. É de referir que quando a reação ocorre sob uma irradiação de micro-ondas com uma potência inicial de 750 W, o rendimento da reação ao fim de 30 min. diminui drasticamente para 45%, provavelmente devido à degradação do produto de reação.

Uma vez encontradas as melhores condições experimentais para a preparação do derivado **15**, decidiu-se nesta segunda fase do trabalho estudar a reatividade do complexo de cobre(II) **2** da TPP nas mesmas condições experimentais. Os resultados obtidos encontram-se apresentados na Figura 17.

A β -formilação do derivado **2** apresenta rendimentos que variam entre 45% e 98%, sendo o melhor rendimento obtido quando se utiliza a potência inicial de 160 W e um tempo de irradiação de 15 minutos. Verificou-se que com esta potência inicial a quantidade de produto formilado **16** obtido diminui drasticamente com o tempo de reação, embora, não se observe uma alteração significativa na quantidade de produto de partida recuperado ($\approx 17\%$, Figura 17b). Estes resultados sugerem que para tempos de irradiação de 30 e 45 minutos deve ocorrer uma maior decomposição do produto da reação de formilação. Um comportamento semelhante é observado para as reações estudadas com a potência inicial de 500 W. De facto, com esta potência o melhor rendimento de **16** (87%) foi obtido para o tempo de reação de 15 minutos.

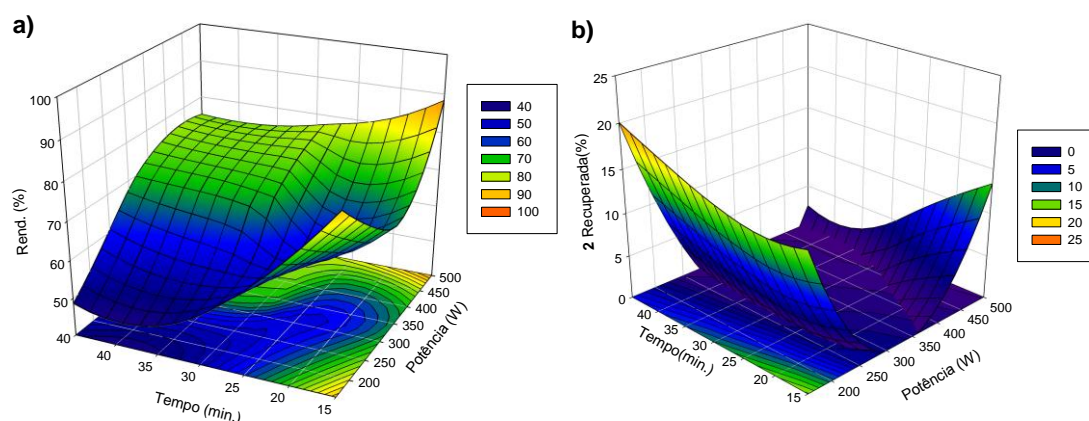


Figura 17. Resposta de superfície e curvas de contorno dos resultados experimentais obtidos para a *beta* formilação do composto 2 em 1,2-diclorobenzeno com irradiação de micro-ondas. (a) Rendimento do composto 16 isolado, calculado com base na porfirimina 2 recuperada. (b) Percentagem do composto 2 recuperado.

Quando se aplica uma potência inicial de 250 W, as diferenças observadas no rendimento do produto formilado **16** isolado da reação não sofre uma variação significativa com o tempo de reação, oscilando entre 60 e 65%, assim como a da quantidade de porfirimina de partida, **2**, recuperada ($\approx 3\%$). Esta aparente discrepância nos resultados obtidos com esta potência inicial levou a recorrer a estudos adicionais, nomeadamente à determinação da quantidade de energia fornecida ao sistema reacional, para melhor compreensão deste facto.

É de referir que o patamar de temperatura definida no aparelho de micro-ondas para as reações com qualquer das potências iniciais seleccionadas, 160, 250 e 500 W, foi de 100 °C. Quando o valor de temperatura máxima definido é atingido o aparelho regula automaticamente a potência com que é necessário irradiar o sistema reacional, para que o valor de temperatura se mantenha constante, o que implica uma diminuição da potência fornecida pelo aparelho. Assim, a uma potência inicial de 160 W e 500 W, a energia que é fornecida à reação é globalmente maior do que quando se aplica a potência inicial de 250 W, como se pode observar pela Figura 18.

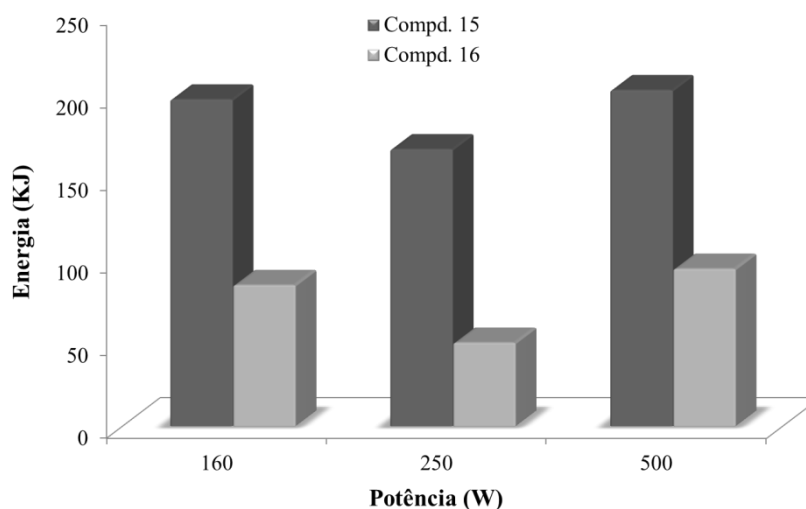


Figura 18. Valores de energia fornecidos pelo aparelho de micro-ondas à mistura reacional na síntese dos derivados 15 (30 min.) e 16 (15 min.) a uma temperatura constante de 100 °C.

O elevado rendimento que se obtém para a β -formilação do composto **2**, a 160 W apenas na reação de 15 minutos, pode ser explicado com o facto de nestas condições a mistura reacional se encontrar de uma forma mais regular submetida ao efeito da radiação micro-ondas durante mais tempo e a energia ser fornecida de forma mais ou menos uniforme. Contudo, quando o sal de imínio é formado, a irradiação de micro-ondas na mistura reacional pode levar a uma degradação do mesmo.

Constata-se deste modo, que a energia fornecida à mistura reacional é determinante para a que a reação de formilação de Vilsmeier-Haack dos derivados de Ni(II) e Cu(II) seja conseguida com sucesso sob irradiação de micro-ondas, sendo que, a menor energia provida ao sistema reacional quando se aplica uma potência inicial de 250 W para tempos de reação de 15 e 30 minutos afeta consideravelmente a “performance” da reação para a obtenção do derivado 2-formilado de ambos os complexos metálicos.

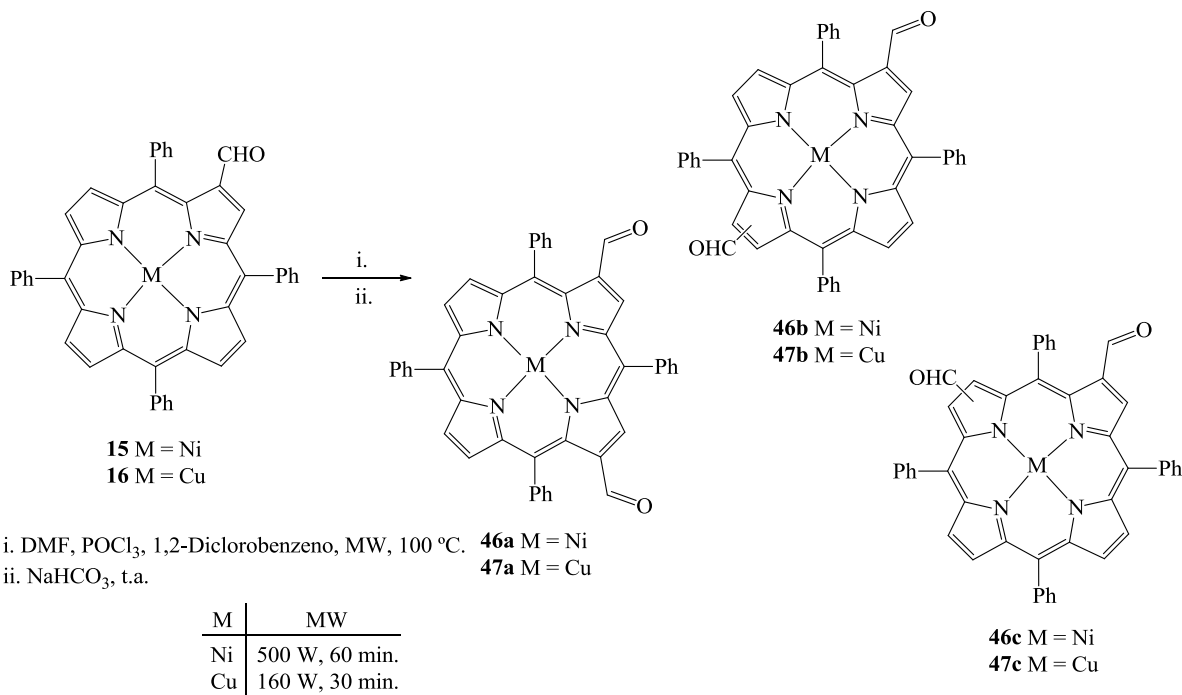
Da realização deste estudo sistemático, com o objetivo de melhorar a obtenção dos derivados porfirínicos formilados por reação de Vilsmeier-Haack, conclui-se que as melhores condições para a preparação de 2-formil-*meso*-tetrafenilporfirinas sob irradiação de micro-ondas implicam o uso de 1,2-diclorobenzeno como solvente, uma potência inicial de 500 W durante 30 minutos para o complexo de Ni(II) e de 160 W durante 15 minutos para os complexos de Cu(II).

É importante referir que o derivado de cobre(II) **2** é mais reativo do que o derivado de Ni(II) **1**, tal como se observa nas condições clássicas de aquecimento.¹³⁶ De facto, a quantidade de porfirina de partida recuperada na formilação sob irradiação de micro-ondas do complexo de cobre(II) **2**, em geral, é menor do que a porfirina de partida recuperada nas reações com o complexo de níquel(II), nas mesmas condições de potência e tempo de reação.

É de salientar que a reação de Vilsmeier-Haack nas condições clássicas de aquecimento, em geral, leva à formação de derivados β,β' -diformilados com rendimentos de 4%.¹⁴⁵ Contudo, em nenhuma das condições testadas sob irradiação de micro-ondas e aqui descritas, foi observada a formação de β,β' -diformil-*meso*-tetrafenilporfirinas. Os derivados β,β' -diformilados podem ser, no entanto, obtidos recorrendo à irradiação de micro-ondas a partir dos respetivos derivados mono-formilados **15** e **16** duplicando o tempo de reação. De facto, usando uma potência inicial de 500 W e um tempo de irradiação de 60 minutos ou uma potência inicial de 160 W e um tempo de irradiação de 30 minutos, isolaram-se em cada caso os derivados β,β' -diformilados **46a-c**, e **47a-c**, com um rendimento de 60% (Esquema 14).[‡]

Nestes estudos, após purificação da mistura reacional por cromatografia em coluna recuperou-se ainda 7% e 9% dos derivados **15** e **16**, respetivamente.

[‡] A reação formilação de Vilsmeier-Haack usando como precursores os derivados β -formilados resulta na formação de uma mistura de cinco isómeros. Esta mistura não foi purificada pois apenas se pretendia quantificar a conversão do derivado β -formilado nos respetivos derivados β,β' -diformilados por irradiação de micro-ondas.



Esquema 14. Síntese de derivados β,β' -diformilados a partir dos correspondentes derivados β -formilados nas condições de Vilsmeier-Haack com irradiação de micro-ondas.

Os elevados tempos de irradiação necessários para a síntese dos derivados β,β' -bisformilados dos complexos metálicos aqui em estudo, justificam o facto destes não terem sido detetados nas experiências atrás descritas, em que apenas foram isolados os derivados mono-formilados **15** e **16**.

2.3.2. Estudos de formilação nas condições de Vilsmeier-Haack do (5,10,15,20-tetrafenilporfirinato)cobre(II) com aumento da escala de reação - "Scale-up"

Como foi referido anteriormente, as 2-formil-5,10,15,20-tetra-arilporfirinas são precursores importantes para um vasto número de reações de funcionalização e consequentemente usadas como compostos de partida numa grande variedade de metodologias sintéticas. Devido a este facto, é importante que se consiga obter estes derivados em larga escala.

Assim, procurou-se verificar se a obtenção destes derivados sob irradiação de micro-ondas continuava a ser eficiente se fosse realizada em larga escala.

Para o efeito selecionou-se a Cu(II)-TPP **2** e utilizou-se as melhores condições reacionais encontradas para a sua formilação.

Assim, usando a potência inicial de 160 W e irradiando durante 15 minutos foram realizadas reações com 100, 250 e 500 mg de material de partida **2**. Com base nos dados obtidos (Figura 19), pode-se concluir que o rendimento do composto **16** não é significativamente afetado pelo aumento da quantidade de substrato.

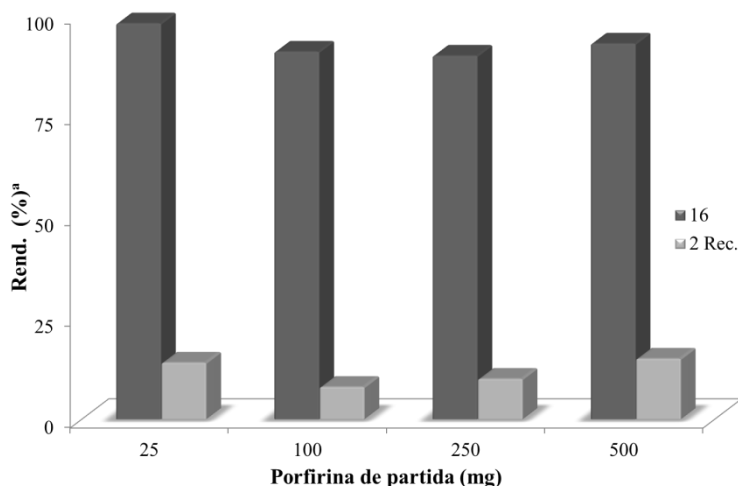


Figura 19. Rendimentos da porfirina **16** e percentagem de composto **2** recuperado, com irradiação de micro-ondas usando uma potência inicial de 160 W durante 15 minutos e diferentes quantidades de porfirina de partida (25, 100, 250 e 500 mg); ^a - cálculo efetuado com base na porfirina consumida.

Estes resultados mostram que as condições testadas evidenciam uma boa metodologia para a preparação em larga escala de β -formil-porfirinas. Este estudo de “scale-up” da reação está de acordo com o descrito na literatura, pois quando se usa irradiação de micro-ondas em síntese orgânica, as condições utilizadas são reprodutíveis até 1 g de substrato, não sendo necessário efetuar novos estudos de otimização das condições reacionais.⁹³

2.3.3. Extensão dos estudos de formilação de Vilsmeier-Haack a outras *meso*-tetra-arilporfirinas

Os estudos de formilação foram estendidos aos complexos **3-10** (ver Esquema 13, pág. 38), usando para os complexos de Ni(II) **3**, **5**, **7** e **9** as melhores condições de irradiação

com micro-ondas obtidas para a formilação do composto **1** e para os complexos de Cu(II) **4**, **6**, **8** e **10** as melhores condições estabelecidas para o complexo **2**.

Os derivados porfirínicos selecionados apresentam substituintes nos anéis aromáticos das posições *meso* com diferentes características eletrónicas, nomeadamente, grupos metoxilo nas posições *meta* e *para*, e halogéneos (cloro e bromo) nas posições *para*. Na Figura 20, encontram-se representados os resultados obtidos nesses estudos de formilação de Vilsmeier-Haack com irradiação de micro-ondas (MW) e em alguns casos os obtidos em condições clássicas de aquecimentos (CC).

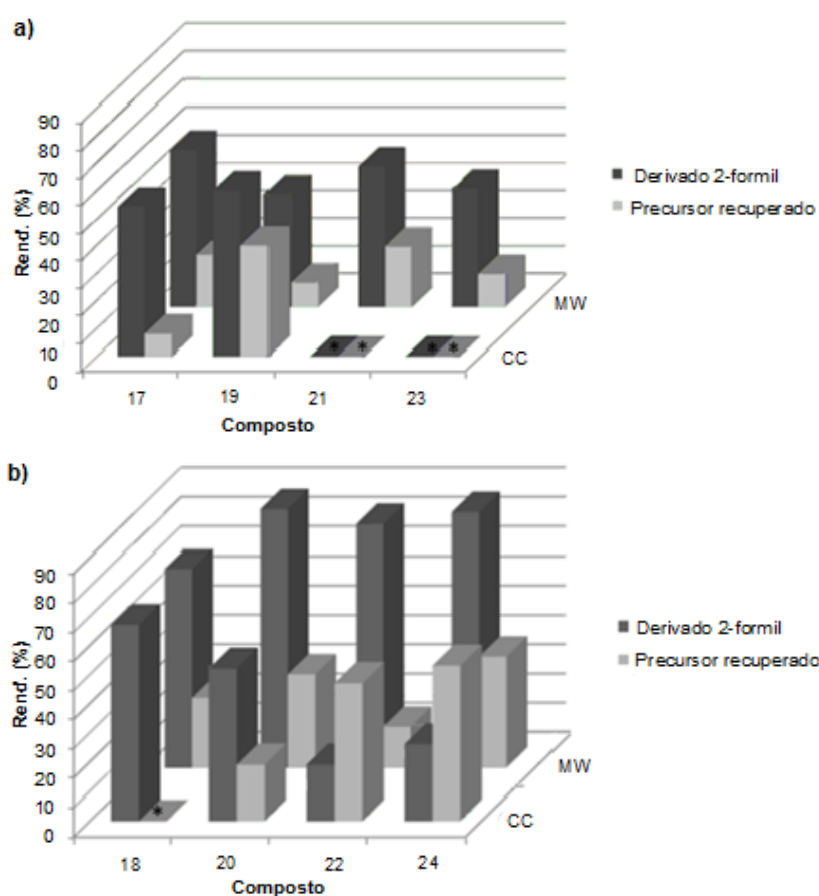


Figura 20. Formilação de Vilsmeier-Haack de *meso*-tetra-arilporfirinas 3-10. a) Complexos de Ni(II) e b) complexos de Cu(II). CC - condições clássicas de aquecimento, MW - irradiação de micro-ondas, * - não determinado

Considerando-se o mesmo macrociclo, também aqui se verifica que a reação de formilação de Vilsmeier-Haack é mais eficiente para o complexo de Cu(II).

Os rendimentos obtidos para os complexos de Ni(II) **17**, **19**, **21** e **23** variaram entre 41% e os 57%, enquanto que para os complexos de Cu(II) **18**, **20**, **22** e **24** variaram entre os 60% e 80%.

Comparando a reação de formilação dos derivados **3** e **5**, pode-se apurar que a presença do grupo metoxilo na posição *meta* dos anéis aromáticos nas posições *meso* do macrociclo conduz, em geral, a menores rendimentos do produto desejado. Este facto pode estar relacionado com o efeito de ativação que os grupos metoxilo têm no anel aromático o que poderá originar a formação de produtos secundários. Os valores de rendimentos obtidos com a irradiação de micro-ondas estão de acordo com os obtidos com os mesmos derivados em condições clássicas de aquecimento, que são de 50% e 36%, respetivamente, no entanto, com uma importante redução nos tempos de reação, de 3 horas para 30 minutos.¹⁴⁶

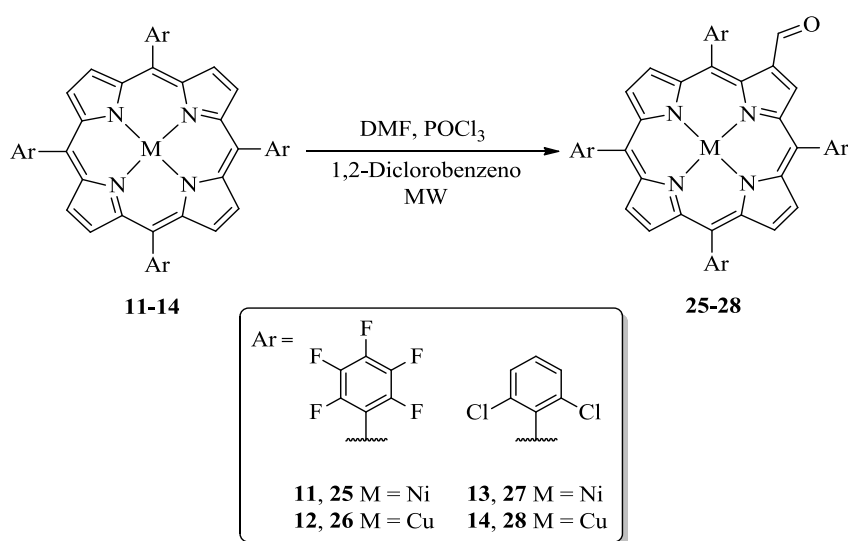
Na reação com o complexo de Cu(II) **6** foi necessário reduzir o tempo de reação para cinco minutos para obter uma melhor razão entre a quantidade de produto obtido (88%) e de porfirina de partida recuperada. Com um tempo de irradiação de 15 minutos o produto **20** foi isolado com um rendimento de apenas 7% e foi recuperado 32% da porfirina de partida **6**. Estes resultados parecem indicar uma elevada instabilidade do sal de imínio precursor de **20** quando sujeito à radiação micro-ondas por um período de tempo maior.

Na reação de formilação nas condições de Vilsmeier-Haack dos derivados porfirínicos **7-10**, verifica-se que a presença de grupos desativantes no macrociclo diminui a reatividade deste quando comparados com os correspondentes derivados da TPP não substituídos. É também de referir que mais uma vez os derivados de níquel(II) **7** e **9** são menos reativos do que os respetivos derivados de cobre(II), **8** e **10**. Os produtos **21** e **23** foram isolados em rendimentos próximos dos 40%, enquanto os compostos **22** e **24** foram isolados com rendimentos de 83% e 87%, respetivamente. É de realçar, que estes resultados são substancialmente superiores aos obtidos com recurso ao aquecimento clássico (\approx 20-30%), Figura 20b.

Pode-se concluir com base nos dados experimentais referentes às quantidades de porfirina de partida recuperada (Figura 20) e os rendimentos dos produtos obtidos, que os complexos de Ni(II) são mais instáveis e toleram pior as condições de Vilsmeier-Haack com irradiação de micro-ondas. Este facto, também é sustentado quer pela maior quantidade de precursor recuperado com os derivados de Cu(II), quer pelos melhores

rendimentos dos respetivos derivados 2-formilados isolados. Este é um importante indicador da estabilidade dos complexos de cobre(II) de *meso*-tetra-arilporfirinas quando submetidos à radiação de micro-ondas nas condições testadas.

Foram ainda realizados estudos para formular em condições de Vilsmeier-Haack os derivados **11-14** com dois ou mais grupos desativantes (Esquema 15). No entanto, nas condições encontradas para os derivados de Ni(II) (500 W, 30 min.) e Cu(II) (160 W, 15 min.) não foi observada, no caso dos derivados **11** e **12**, a formação dos derivados β -formilados **25** e **26** pretendidos.



Esquema 15. Tentativa de formilação nas condições de Vilsmeier-Haack dos compostos **11-14**.

Após o período de irradiação e de se efetuar o devido “work-up” da reação, em ambos os casos apenas foi observada na cromatografia em camada fina a presença da mancha correspondente ao respetivo composto de partida que foi recuperado quantitativamente.

O facto de não se ter observado a formação dos derivados porfirínicos pretendidos pode-se ficar a dever à presença dos grupos pentafluorofenilo fortemente desativantes. Este carácter eletrónico provavelmente inviabiliza a reação de substituição aromática electrófila dos complexos **11** e **12** com o reagente de Vilsmeier.

Esperava-se que a utilização de irradiação de micro-ondas viesse a possibilitar a preparação dos derivados β -formilados **25** e **26**, o que seria extremamente interessante pois permitiria expandir o leque de reações da versátil 5,10,15,20-tetraquis(pentafluorofenil)porfirina.

Por outro lado, na reação de formilação dos derivados **13** e **14** sob irradiação de micro-ondas foi possível observar, após o tratamento adequado das misturas reacionais, a formação dos derivados β -formilados **27** e **28** pretendidos, apenas em quantidades vestigiais. A presença destes derivados foi detetada por espectrometria de massa com valores de $m/z = 941,9$ e $m/z = 946,9$ correspondentes aos iões moleculares dos compostos **27** e **28**, respetivamente. Tal como no caso descrito anteriormente, também neste caso o baixo rendimento obtido ficar-se-á a dever muito provavelmente ao efeito desativante que os dois átomos de cloro presentes nas posições *orto* dos grupos fenilo induzem no macrociclo porfirínico. A síntese destes derivados também possibilitaria novas derivatizações na 5,10,15,20-tetraquis(2,6-diclorofenil)porfirina, tornando-se bastante interessante quer do ponto de vista sintético quer visando possíveis aplicações desses mesmos derivados.

A caracterização estrutural dos compostos cuja síntese foi descrita neste capítulo foi efetuada por espectrometria de massa e ressonância magnética nuclear (^1H e ^{13}C).

2.4. Conclusão

Neste capítulo, foi descrito o estudo efetuado para testar a viabilidade da utilização de irradiação de micro-ondas para a preparação de 2-formil-meso-tetra-arilporfirinas através da reação de formilação de Vilsmeier-Haack. Com o trabalho desenvolvido, pode-se concluir que a formilação de Vilsmeier de meso-tetra-arilporfirinas usando a irradiação de micro-ondas ocorre de uma forma rápida, em rendimentos equivalentes ou superiores aos encontrados em condições de aquecimento clássico. Apesar de para muitos dos derivados estudados o rendimento obtido ser idêntico ao descrito na literatura, o recurso à irradiação por micro-ondas permitiu reduzir os tempos reacionais de horas para minutos, 15 e 30 minutos, respetivamente para os derivados cobre(II) e níquel(II).

Os estudos mostram que os complexos de Cu(II) permitem obter melhores rendimentos que os respetivos complexos de Ni(II).

A reação de formilação de Vilsmeier-Haack com recurso a irradiação de micro-ondas em meso-tetra-arilporfirinas ocorre sem formação de produtos secundários, nomeadamente, produtos de bis-substituição e permite a recuperação do reagente de partida que não foi consumido.

O “scale-up” da reação foi concretizado com êxito até 500 mg do produto de partida e sem perda de eficiência.

2.5. Secção experimental

2.5.1. Anotações gerais

Os reagentes comerciais, de diferentes marcas, foram usados sem qualquer purificação prévia uma vez que os seus graus de pureza assim o permitiram. Os solventes utilizados nas transformações e cristalizações realizadas eram analiticamente puros ou foram, sempre que necessário, purificados de acordo com os procedimentos descritos na literatura.¹⁴⁷ A *N,N*-dimetilformamida (DMF) foi seca, por aquecimento a refluxo, sobre MgSO_4 e posteriormente destilada a pressão reduzida. Permaneceu armazenada em peneiros moleculares de 4 Å. Os solventes comerciais utilizados nos processos de purificação foram previamente destilados e, no caso do diclorometano, clorofórmio, éter de petróleo e tolueno, passados por óxido de alumínio neutro (Merck).

A evolução das reações foi seguida por cromatografia em camada fina realizada em folhas plásticas revestidas de sílica gel 60 (Merck). Para as separações realizadas em coluna usou-se sílica gel 60 (Merck) de granulometria 32-63 ou 63-200 mesh.

Os espectros de RMN realizados na Universidade de Aveiro foram registados num espectrómetro Bruker DRX 300 Avance ou Bruker DRX 500 Avance operando a uma frequência de 300,13 e 500,13 MHz para ^1H e 75,47 e 125,77 MHz para ^{13}C . Como padrão interno usou-se o tetrametilsilano ($\delta = 0$ ppm). Os desvios químicos (δ , ppm) indicados para cada composto foram obtidos em solução de clorofórmio deuterado (CDCl_3). Quando se utilizou outro tipo de solvente, este aparece devidamente identificado. Nas descrições do RMN de ^1H , além do desvio químico, também se indica a multiplicidade dos sinais e as correspondentes constantes de acoplamento (J , Hz).

Os espectros de massa obtidos por MALDI, realizados na sua maioria na Universidade de Aveiro, foram efetuados num espectrómetro MALDI-TOF-TOF 4800 Applied Biosystems MDS Sciex, usando como solvente clorofórmio e sem matriz. Os dados de massa são apresentados em termos de razão de m/z .

Os espectros de UV-vis realizados na Universidade de Aveiro foram registados num espectrofotómetro UV-2501-PC Shimadzu, utilizando células de vidro ou quartzo de 1 cm.

O aparelho, Milestone Inc, opera a uma frequência fixa de 2,45 GHz no modo simples (reator de vidro standard). O equipamento permite controlar a temperatura (até 250 °C) e a pressão a 55 bar num intervalo de potência que varia entre 0 e 1000 W.

As *meso*-tetra-arilporfirinas e os respetivos complexos metálicos **1-14** foram preparadas de acordo com os procedimentos descritos na literatura.^{14,16,148}

2.5.2. Procedimento geral

A uma solução de (5,10,15,20-tetra-arilporfirinato)metálico(II) (25,0 mg) em 5 mL de 1,2-diclorobenzeno num reator de vidro adicionou-se a *N,N*-dimetilformamida (0,5 mL) e o cloreto de fosforilo (0,5 mL). A reação foi submetida a uma potência específica que varia entre 160 e 500 W por um período de tempo variável consoante o derivado (5, 15, 30 ou 45 minutos) e sob agitação. Após completar o ciclo de irradiação, deixou-se arrefecer a mistura reacional até à temperatura ambiente e verteu-se sobre uma solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio saturada. Esta mistura foi deixada sob agitação até à neutralização da solução (pH = 7) e completa hidrólise do sal de imínio no respetivo derivado (2-formil-*meso*-tetra-arilporfirinato)metálico(II). A mistura reacional foi lavada com água destilada e a fase orgânica extraída com CHCl₃. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado a pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por coluna cromatográfica com sílica gel usando tolueno como eluente. A fração menos polar isolada correspondeu ao macrociclo precursor e a fração mais polar e maioritária correspondeu ao (2-formil-*meso*-tetra-arilporfirinato)metálico(II) desejado.

Para estabelecer as condições reacionais ótimas foram efetuadas pelo menos três reações independentes para cada condição reacional para verificar a reprodutibilidade das mesmas, sendo que os rendimentos apresentados são uma média aritmética dos resultados obtidos das reações realizadas.

Os resultados obtidos encontram-se compilados na Tabela 2 (composto **1**), Tabela 3 (composto **2**) e Tabela 4 (compostos **3-10**).

Tabela 2. Rendimentos obtidos na formilação de Vilsmeier-Haack do composto 1 sob irradiação de micro-ondas.

Entrada	Potência (W)	Tempo (min.)	1 Recuperada (%)	15 η^* (%)
1	160	15	28	61
2		30	27	79
3		45	7	65
4	250	15	18	72
5		30	14	74
6		45	15	60
7	500	15	6	64
8		30	15	86
9		45	4	75

*Calculado com base na porfirina de partida.

Tabela 3. Rendimentos obtidos na formilação de Vilsmeier-Haack do composto 2 sob irradiação de micro-ondas.

Entrada	Potência (W)	Tempo (min.)	2 Recuperada (%)	16 η^* (%)
1	160	15	14	98
2		30	15	47
3		45	22	45
4	250	15	2	65
5		30	2	60
6		45	3	63
7	500	15	16	87
8		30	4	77
9		45	1	74

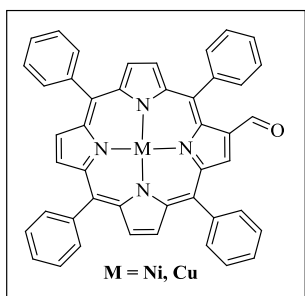
* Calculado com base na porfirina de partida.

Tabela 4. Rendimentos obtidos para os compostos 17-20 através da formilação de Vilsmeier-Haack dos compostos 3-10 sob irradiação de micro-ondas.

Entrada	Composto	Substrato recuperado (%)	η (%)	η^* (%)
1	17	19	46	57
2	19	9	37	41
3	21	22	40	51
4	23	12	38	43
5	18	24	52	68
6	20	32	60	88
7	22	14	71	83
8	24	38	54	87

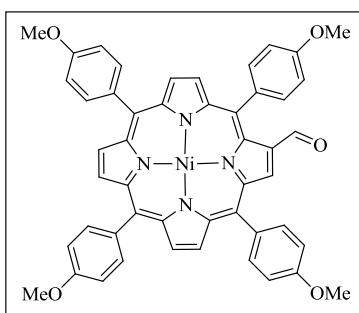
* Calculado com base na porfirina de partida.

(2-Formil-5,10,15,20-tetrafenilporfirinato)metal(II) **15** e **16**

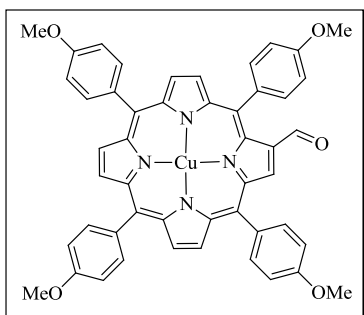


Os compostos **15** e **16** depois de purificados apresentaram os mesmos dados analíticos descritos na literatura.^{136,145}

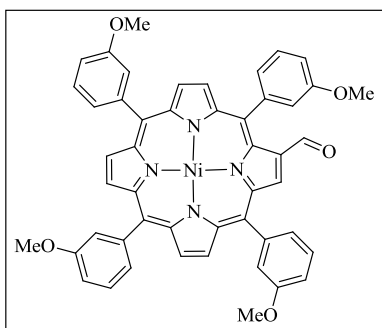
[2-Formil-5,10,15,20-tetraquis(4-metoxifenil)porfirinato]níquel(II), **17**.



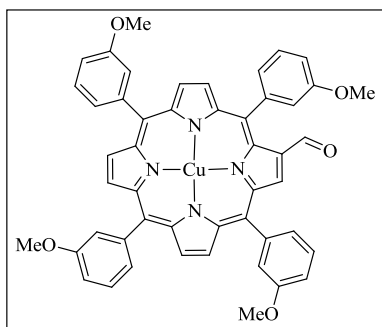
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 9,30 (1H, s, CHO), 9,27 (1H, s, H-3), 8,69-8,66 (6H, m, H- β), 7,91-7,86 (6H, m, H-*o*-Ph), 7,21-7,18 (10H, m, H-*o,m*-Ph), 4,05-4,03 (12H, m, OCH_3) ppm. **RMN de ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3): δ 188,5, 160,1, 159,6, 159,4, 144,5, 144,3, 144,1, 143,8, 143,7, 142,7, 140,8, 139,5, 135,6, 135,0, 134,84, 134,79, 134,7, 133,4, 133,3, 133,0, 132,6, 132,3, 124,6, 121,5, 119,0, 118,6, 117,9, 113,0, 112,64, 112,55, 55,6, 55,5 ppm. **UV-vis** (CHCl_3): $\lambda_{\text{máx}}$ 431,0, 542,0, 582,0 nm. **MS** (MALDI): m/z 818,1 $[\text{M}]^+$. **HRMS-ESI(+)**: m/z calculado para $\text{C}_{49}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{NiO}_5$ $[\text{M}]^+$ 818,2039, obtido 818,2031.

[2-Formil-5,10,15,20-tetraquis(4-metoxifenil)porfirinato]cobre(II), 18.

UV-vis (CHCl_3): $\lambda_{\text{máx}}$ 432,0, 521,0, 554,0 nm. **MS** (MALDI): m/z 823,1 $[\text{M}]^+$. **HRMS-ESI(+)**: m/z calculado para $\text{C}_{49}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{CuO}_5$ $[\text{M}]^+$ 823,1982, obtido 823,1977.

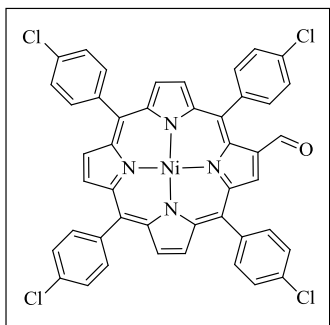
[2-Formil-5,10,15,20-tetraquis(3-metoxifenil)porfirinato]níquel(II), 19.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 9,34 (1H, s, CHO), 9,26 (1H, s, H-3), 8,81-8,70 (6H, m, H- β), 7,66-7,49 (6H, m, H-*o*-Ph), 7,24-7,19 (10H, m, H-*o,m,p*-Ph), 3,91-3,93 (12H, m, OCH_3) ppm. **RMN de ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3): δ 188,5, 160,1, 159,6, 159,4, 144,5, 144,3, 144,1, 143,8, 143,7, 142,7, 140,8, 139,5, 135,6, 135,0, 134,84, 134,79, 134,7, 133,4, 133,3, 133,0, 132,6, 132,3, 124,6, 121,5, 119,0, 118,6, 117,9, 113,0, 112,64, 112,55, 55,6, 55,5 ppm. **UV-vis** (CHCl_3): $\lambda_{\text{máx}}$ 429,0, 541,0, 5810, nm. **MS** (MALDI): m/z 818,1 $[\text{M}]^+$. **HRMS-ESI(+)**: m/z calculado para $\text{C}_{49}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{NiO}_5$ $[\text{M}]^+$ 818,2039, obtido 818,2054.

[2-Formil-5,10,15,20-tetraquis(3-metoxifenil)porfirinato]cobre (II), 20.

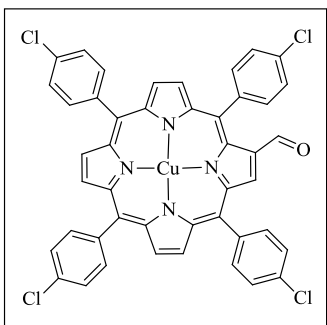
UV-vis (CHCl_3) $\lambda_{\text{máx}}$ 429,0, 518,0, 552,0 nm. **MS** (MALDI): m/z 823,1 $[\text{M}]^+$. **HRMS-ESI(+)**: m/z calculado para $\text{C}_{49}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{CuO}_5$ $[\text{M}]^+$ 823,1982, obtido 823,1985.

[2-Formil-5,10,15,20-tetraquis(4-clorofenil)porfirinato]níquel(II), 21.



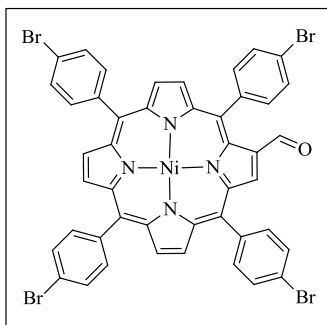
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 9,38 (1H, s, CHO), 9,28 (1H, s, H-3), 8,73-8,67 (6H, m, H- β), 7,96-7,88 (8H, m, H-*o*-Ph), 7,70-7,66 (8H, H-*m*-Ph) ppm. **RMN de ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3): δ 187,5 (C=O), 144,2, 144,0, 143,8, 143,5, 143,4, 143,3, 142,9, 142,4, 141,6, 140,2, 139,2, 139,1, 138,4, 138,1, 135,9, 135,7, 134,9, 134,8, 134,69, 134,66, 134,6, 133,4, 133,3, 133,2, 132,9, 132,7, 132,6, 127,9, 127,4, 120,6, 118,3, 111,9, 117,3 ppm. **UV-vis** (CHCl_3): $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 428,0 (5,21), 539,0 (4,01), 582,0 (3,83) nm. **MS** (MALDI): m/z 835,9 $[\text{M}]^+$. **HRMS-ESI(+)**: m/z calculado para $\text{C}_{45}\text{H}_{25}\text{Cl}_4\text{N}_4\text{NiO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 837,0107, obtido 837,0139.

[2-Formil-5,10,15,20-tetraquis(4-clorofenil)porfirinato]cobre(II), 22.

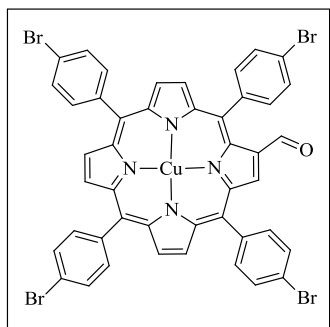


UV-vis (CHCl_3): $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 429,0 (5,54), 549,0 (4,24), 591,0 (4,08) nm. **MS** (MALDI): m/z 842,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HRMS-ESI(+)**: m/z calculado para $\text{C}_{45}\text{H}_{25}\text{Cl}_4\text{N}_4\text{CuO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 842,005, obtido 842,0016.

[2-Formil-5,10,15,20-tetraquis(4-bromofenil)porfirinato]níquel(II), 23.



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 9,37 (1H, s, CHO), 9,28 (1H, s, H-3), 8,73-8,66 (6H, m, H- β), 7,90-7,81 (16H, m, H-*o,m*-Ph) ppm. **RMN de ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3): δ 187,5 (C=O), 144,1, 143,9, 143,7, 143,4, 143,3, 142,5, 142,3, 141,5, 140,0, 139,6, 139,5, 138,9, 138,8, 138,6, 135,9, 135,1, 135,0, 134,9, 133,4, 133,3, 133,2, 133,0, 132,8, 132,7, 132,2, 130,8, 130,4, 130,2, 123,9, 123,1, 122,8, 122,6, 120,6, 118,2, 117,9, 117,8, 117,3 ppm. **UV-vis** (CHCl_3): $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 429,0 (5,29), 541,0 (4,11), 582,0 (4,00) nm. **MS** (MALDI): m/z 1013,7 $[\text{M}]^+$. **HRMS-ESI(+)**: m/z calculado para $\text{C}_{45}\text{H}_{25}\text{Br}_4\text{N}_4\text{NiO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1014,7879, obtido 1014,7107

[2-Formil-5,10,15,20-tetraquis(4-bromofenil)porfirinato]cobre(II), 24.

UV-vis (CHCl_3): $\lambda_{\text{m\acute{a}x}}$ ($\log \epsilon$) 427,0 (5,29), 547,0 (4,01), 591,0 (3,77) nm. **MS** (MALDI): m/z 1018,7 $[\text{M}]^+$. **HRMS-ESI(+)**: m/z calculado para $\text{C}_{45}\text{H}_{25}\text{Br}_4\text{N}_4\text{CuO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1019,7939, obtido 1019,7239.

CAPÍTULO 3

- *Estudos de funcionalização de meso-tetra-arilporfirinas
via reações de ciclo-adição 1,3-dipolar -*

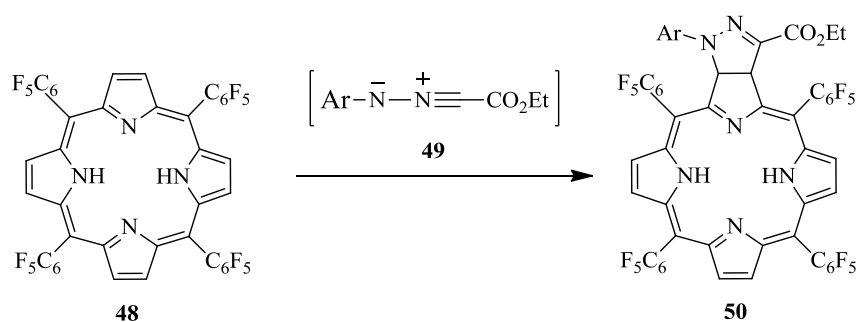
3 Estudos de funcionalização de *meso*-tetra-arilporfirinas via reações de ciclo-adição 1,3-dipolar

3.1 Preâmbulo

Alguns dos métodos mais eficazes para a preparação de anéis contendo hetero-átomos são os que recorrem a reações de ciclo-adição. Dentro deste tipo de reações em química orgânica, destacam-se as reações de Diels-Alder, as reações de 1,5-eletrociclização e as reações de ciclo-adição 1,3-dipolar.

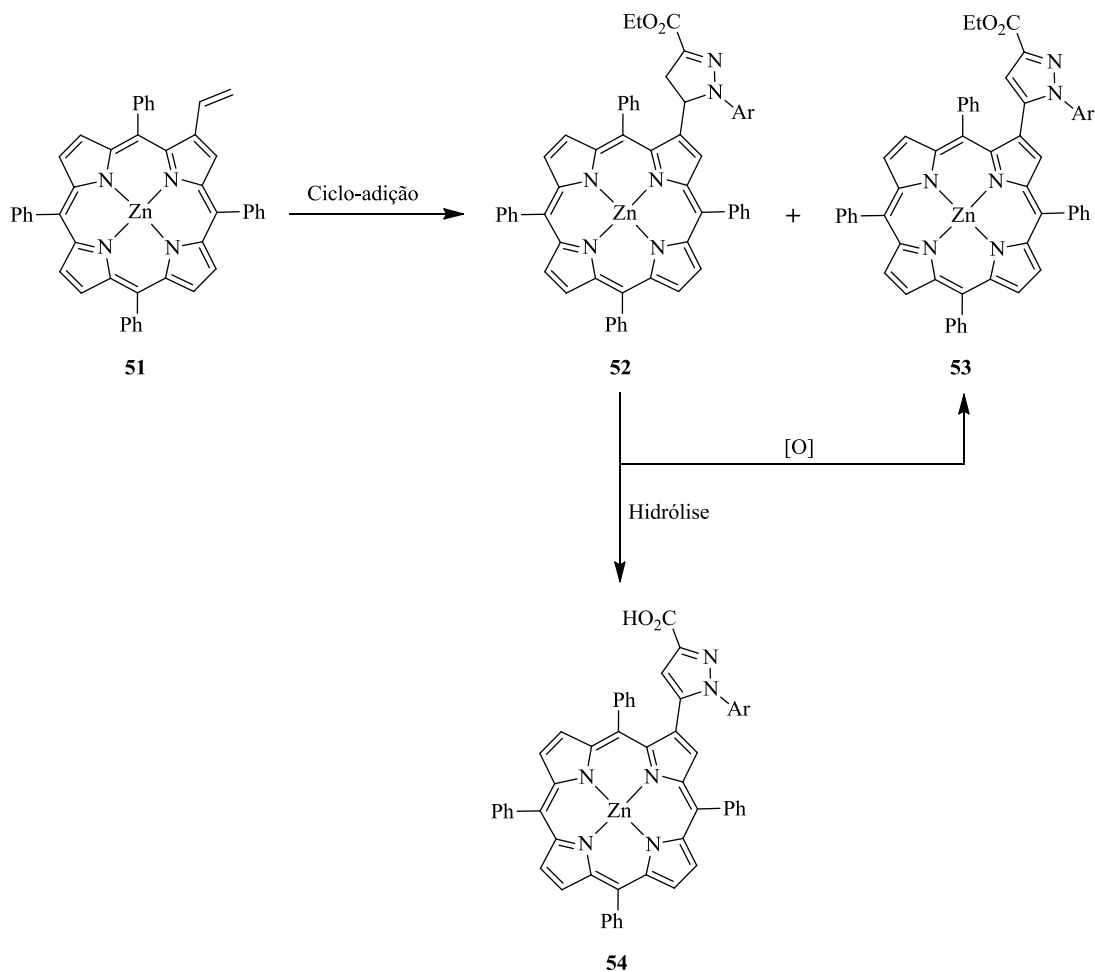
Tendo em vista a preparação de novos compostos com propriedades adequadas para uma potencial aplicação em terapia fotodinâmica, PDT, neste capítulo será descrita a síntese de novos derivados porfirínicos com núcleos de tipo pirazol, preparados através de reações de ciclo-adição 1,3-dipolar entre iminas de nitrilo e *meso*-tetra-arilporfirinas.

Assim, numa primeira parte descrever-se-á a síntese de novos derivados de tipo clorina da 5,10,15,20-tetraquis(pentafluorofenil)porfirina **48** contendo núcleos pirazolínicos (Esquema 16).¹⁴⁹ Procurou-se com estes derivados aliar de forma sinérgica a característica das clorinas, que apresentam boa absorção na região do vermelho do espectro de visível, antecipando uma potencial aplicação em PDT de tumores, com o facto do núcleo pirazolínico apresentar propriedades farmacológicas interessantes.¹⁵⁰



Esquema 16. Síntese de pirazoloclorinas.

Posteriormente, serão apresentados os resultados obtidos quando se estudou a reatividade de uma série de iminas de nitrilo com sistemas porfirínicos contendo um grupo vinilo na posição 2 do macrociclo (Esquema 17).¹⁵¹



Esquema 17. Rota sintética para a preparação dos derivados 52-54.

Serão ainda descritos os estudos realizados para preparar eficientemente os derivados **53** e **54** a partir dos correspondentes precursores **52**.

Finalmente, considerando uma potencial aplicação em PDT, foram ainda avaliados diversos parâmetros fotofísicos dos novos macrociclos porfirínicos sintetizados, nomeadamente, o rendimento quântico de oxigénio singlete e o rendimento quântico de fluorescência.

3.2 Introdução

3.2.1 Porfirinas em reações de ciclo-adição 1,3-dipolar

As reações de ciclo-adição 1,3-dipolar são também conhecidas por reações de ciclo-adição de Huisgen, ou simplesmente reação de Huisgen. É uma reação química bastante comum em química orgânica e que ocorre entre um sistema de quatro eletrões π deslocalizado por três átomos designado por 1,3-dipolo e um sistema de dois eletrões π designado por dipolarófilo.¹⁵² O dipolarófilo é, normalmente, um alceno ou alcino substituído ou um composto com grupos funcionais contendo hetero-átomos, como sejam os grupos carbonilo ou nitrilo, que após reação com o dipolo leva à formação de anéis heterocíclicos de cinco lados.¹⁵³

O 1,3-dipolo contém um hétero-átomo como átomo central podendo ter formalmente hibridização sp ou sp^2 (Tabela 5). A designação “1,3-dipolo” surge do facto de qualquer estrutura com todos os eletrões emparelhados, ter forçosamente de apresentar cargas formais sobre os átomos: uma carga positiva no átomo central e uma carga negativa localizada nos átomos terminais. No entanto, estas espécies não são muito polares pois existe deslocalização da carga.

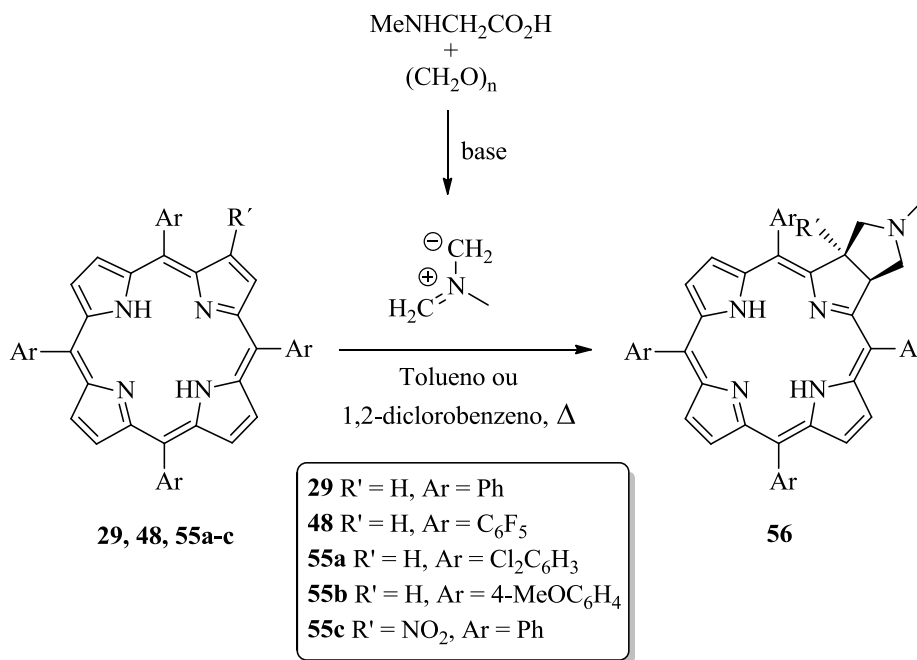
Estas reações envolvem um mecanismo concertado, em que o estado de transição resulta da interação do sistema de quatro eletrões π do dipolo, com o sistema de dois eletrões π do dipolarófilo, sendo portanto uma reação $[4\pi + 2\pi]$, como é o caso da reação de Diels-Alder. Na maioria das reações de ciclo-adição 1,3-dipolar, a velocidade de reação não é muito influenciada pela constante dielétrica do solvente utilizado.¹⁵⁴ Além disso, muitas das reações de ciclo-adição 1,3-dipolar têm lugar em condições suaves sem a necessidade de uma ativação adicional do dipolo e dipolarófilo.¹⁵⁵

A possibilidade de porfirinas reagirem em reações de ciclo-adição 1,3-dipolar como dipolos ou dipolarófilos foi largamente estudada por Cavaleiro e colaboradores desde 1997.¹⁵⁶ De facto, este grupo e posteriormente outros, mostraram que os macrociclos porfirínicos podem reagir como dipolarófilos com uma extensa variedade de 1,3-dipolos como iletos de azometino,¹⁵⁷ nitronas,¹⁵⁸ diazoalcanos,¹⁵⁹ iletos de carbonilo¹⁵⁶ e óxidos de nitrilo.¹⁶⁰

Tabela 5. Designações e estruturas gerais de (alguns) 1,3-dipolos.

$a \equiv b^{\oplus} - c^{\ominus}$		$a = b^{\oplus} = c^{\ominus}$	
$N \equiv N^{\oplus} - N^{\ominus}$	Azida	$\begin{array}{c} \oplus \\ \\ -C=N-O^{\ominus} \end{array}$	Nitrona
$N \equiv N^{\oplus} - C^{\ominus}$	Composto Diazo	$\begin{array}{c} \oplus \\ \\ -C=N-N^{\ominus} \end{array}$	Imina de Azometino
$-C \equiv N^{\oplus} - O^{\ominus}$	Óxido de Nitrilo	$\begin{array}{c} \oplus \\ \\ -C=N-C^{\ominus} \end{array}$	Ileto de Azometino
$-C \equiv N^{\oplus} - C^{\ominus}$	Ileto de Nitrilo	$\begin{array}{c} \oplus \\ \\ -C=O-C^{\ominus} \end{array}$	Ileto de Carbonilo
$-C \equiv N^{\oplus} - NH^{\ominus}$	Imina de nitrilo	$\begin{array}{c} \oplus \\ \\ -C=S-C^{\ominus} \end{array}$	Ileto de Tiocarbonilo
$N \equiv N^{\oplus} - O^{\ominus}$	Óxido Nitroso	$\begin{array}{c} \oplus \\ \\ O=O-O^{\ominus} \end{array}$	Ozono

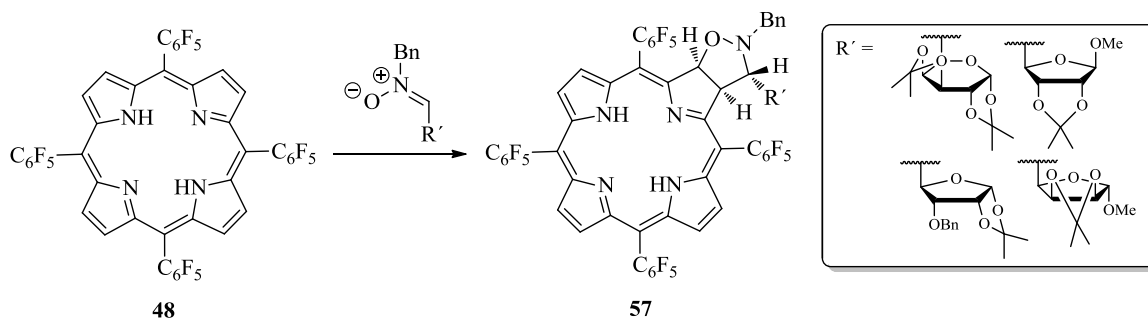
Os 1,3-dipolos são, geralmente, devido à sua instabilidade, gerados *in situ*, na presença de base como o K_2CO_3 . Um exemplo disso, são os iletos de azometino que podem ser preparados por reação entre o paraformaldeído e aminoácidos, por ação de uma base e que na presença do dipolarófilo, a porfirina, conduz à formação de clorinas do tipo **56** (Esquema 18).¹⁵⁷ Este estudo mostrou que nas condições descritas, porfirinas com grupos sacadores de eletrões nas posições *meso* são mais reativas do que as porfirinas sem grupos sacadores nas mesmas posições, obtendo-se as respetivas clorinas em melhores rendimentos. Recentemente, foi também estudada a influência, da existência de grupos sacadores de eletrões nas posições *beta* pirrólicas da porfirina, na regioselectividade da reação (Esquema 18). A presença do grupo sacador nitro permitiu também aumentar o rendimento da clorina isolada.¹⁶¹ Este tipo de reações foi ainda estendido a outros aminoácidos como a prolina ou a hidroxiprolina e a outros aldeídos aromáticos e alifáticos, resultando com sucesso na formação de várias clorinas.¹⁶² Apesar do produto maioritário ser do tipo clorina, também é possível isolar isobacterioclorinas e bacterioclorinas embora em quantidades que variam de baixas a vestigiais.



Esquema 18. Síntese de clorinas utilizando iletos de azometino como 1,3-dipolos.

Uma estratégia sintética idêntica, foi seguida para a preparação de clorinas com grupos sacadores de elétrons simultaneamente nas posições 2 e 3 do macrociclo porfirínico.¹⁶³ Outros autores ainda utilizaram esta interessante ferramenta sintética para a preparação de clorinas *O*-, *S*-glicosídicas ou substituídas com β -ciclodextrinas e ainda bacterioclorinas e isobacterioclorinas *S*-glicosídicas. Esta via implica a substituição nucleofílica de átomos de flúor na *meso*-tetraquis(pentafluorofenil)porfirina **48** para além da reação de ciclo-adição 1,3-dipolar com o ileto de azometino. Esta via sintética permite aliar as propriedades fotofísicas de derivados porfirínicos reduzidos às características conferidas pelos açúcares em termos de solubilidade em meio aquoso e fotocitotoxicidade.¹⁶⁴

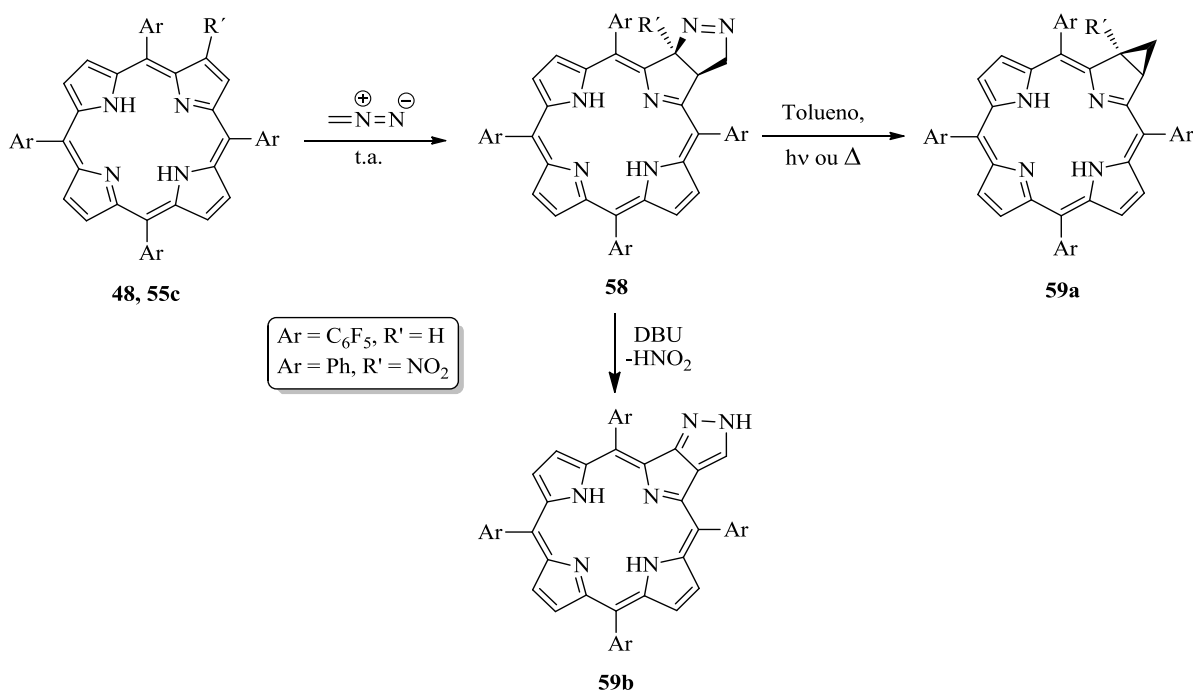
Seguindo esta metodologia foi possível preparar glicoclorinas através da reação 1,3-dipolar da *meso*-tetraquis(pentafluorofenil)porfirina com nitronas funcionalizadas com açúcares (Esquema 19).¹⁵⁸ A introdução de unidades glicosídicas nos macrociclos tetrapirrólicos tornou-se uma abordagem muito importante para o uso destes compostos em PDT, uma vez que as unidades glicosídicas podem interagir com recetores específicos da superfície da membrana celular, podendo facilitar a introdução do conjugado na célula devido a endocitose mediada por recetores e assim aumentar a seletividade para com tecidos tumorais.^{165,166}



Esquema 19. Síntese de clorinas substituídas com açúcares utilizando íletos de azometino.

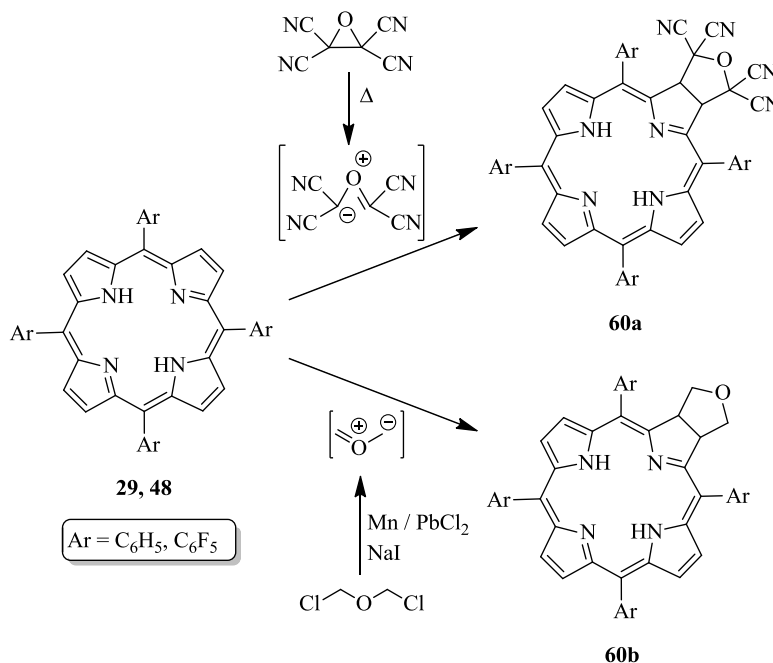
A reação de ciclo-adição 1,3-dipolar de macrociclos porfirínicos e *o*-quinonas derivatizadas com íletos de azometino conduz à formação da respetiva clorina em rendimentos moderados.¹⁶⁷ A mesma abordagem sintética, mas gerando o íleto de azometino na posição 2 da porfirina e *o*-quinonas proporciona a síntese de derivados do tipo spiro-porfirina com rendimentos que variam entre o baixo e moderado.¹⁶⁸

A reação de macrociclos porfirínicos com diazometano também foi estudada, originando clorinas do tipo **58**. Estas após extrusão térmica ou fotoquímica de nitrogénio originam clorinas fundidas com um anel ciclopropano do tipo **59a** (Esquema 20). É de referir ainda, que a presença de um grupo nitro na posição β -pirrólica permite isolar a partir do derivado **58** o correspondente pirazol **59b** por eliminação de ácido nitroso após tratamento com 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU).^{159,169}



Esquema 20. Reação de porfirinas com diazometano.

Encontra-se também reportado na literatura a reação de íletos de carbonilo preparados a partir do óxido de tetracianoetileno e do éter α,α' -diclorometílico com a TPP **29** e a *meso*-tetraquis(pentafluorofenil)porfirina **48**, dando origem aos respectivos ciclo-adutos **60a** e **60b** com um núcleo tetra-hidrofurano fundido em rendimentos moderados (Esquema 21).¹⁷⁰



Esquema 21. Reação de ciclo-adição 1,3-dipolar de íletos de carbonilo com *meso*-tetra-arilporfirinas.

Um estudo detalhado foi também realizado para reações de ciclo-adição 1,3-dipolar entre porfirinas e óxidos de nitrilo, tanto aromáticos como alifáticos gerados *in situ*. A utilização de óxidos de nitrilo como 1,3-dipolos permite a obtenção de isoxalinoclorinas e respectivas bacterioclorinas com rendimentos moderados.¹⁷¹

Recentemente, foi descrita a utilização de *meso*-tetra-arilporfirinas como dipolarófilos em reação de ciclo-adição com 1,7-dipolos.¹⁷²

Foi ainda avaliado o comportamento de macrociclos porfirínicos como dipolos. Porphirinas com o grupo formilo diretamente ligado na posição *meso* do macrociclo¹⁷³, ou como substituinte nos anéis aromáticos das posições *meso* do macrociclo porfirínico,¹⁷⁴ foram usadas para gerar os respectivos íletos de azometino, por reação com a *N*-metilglicina. Após geração do correspondente dipolo fez-se reagir este com C₆₀ originando os compostos **61a** e **61b**, apresentados na Figura 21. A preparação de derivados *beta* substituídos do tipo porfirina-C₆₀ foi também já reportada usando a mesma metodologia.¹⁷⁵

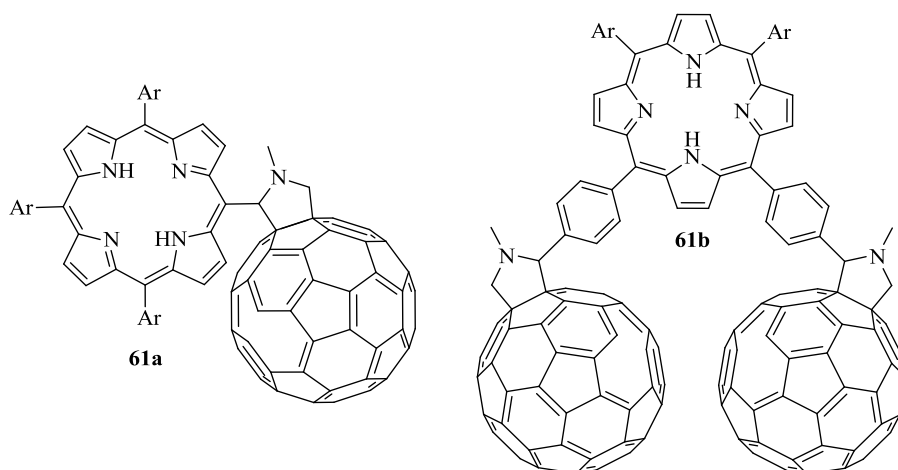
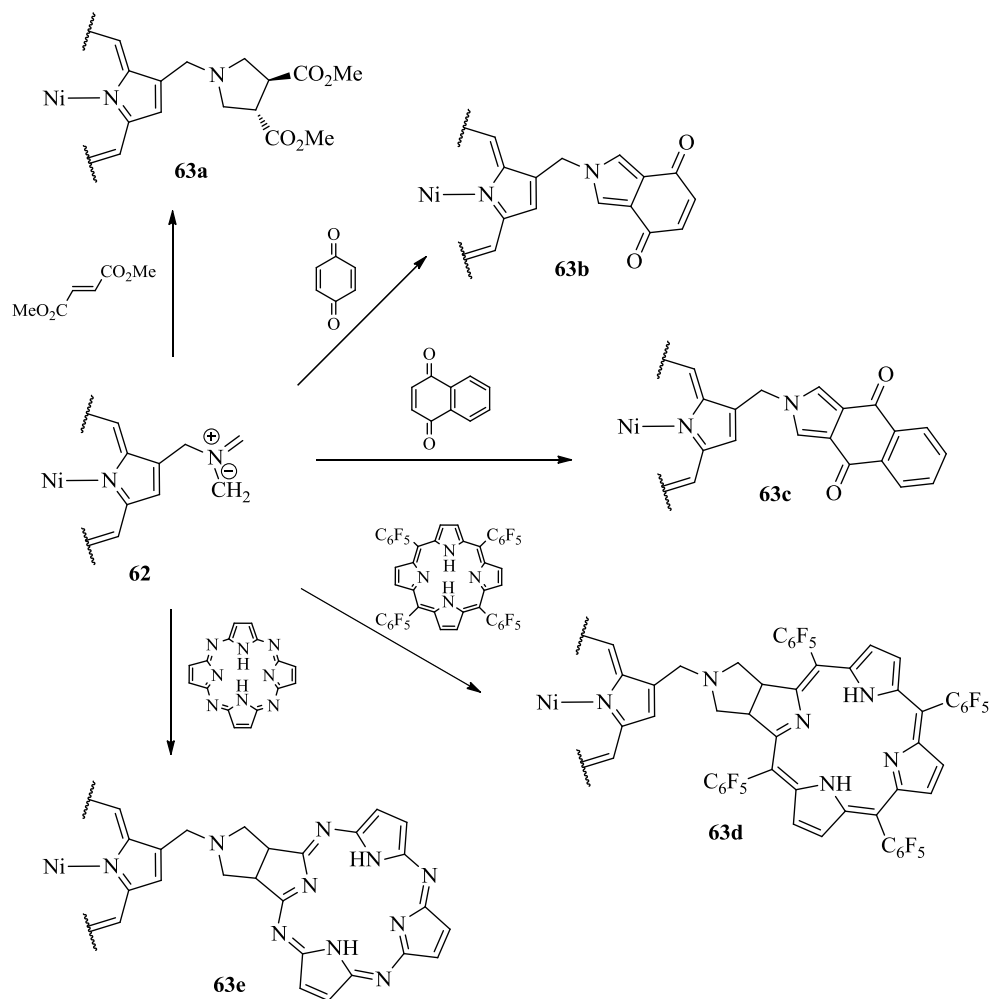


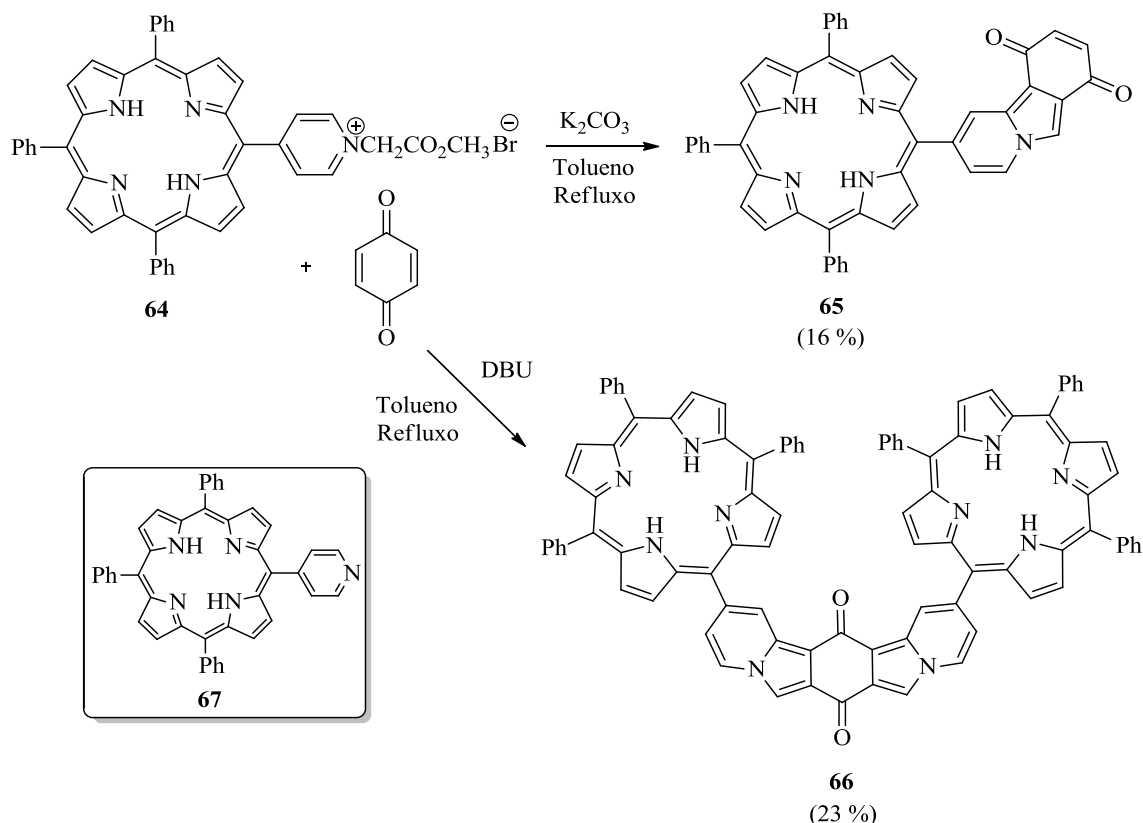
Figura 21. Díade (61a) e tríade (61b) porfirina-C₆₀.

Cavaleiro e colaboradores prepararam a *N*-(porfirin-2-il)-glicina, a partir do complexo de Ni(II) da 2-formil-TPP por reação com o éster metílico da glicina, seguida de redução da imina formada e por fim a hidrólise do grupo estér. Este derivado da glicina foi posteriormente usado como precursor do ileto de azometino porfirínico **62** (Esquema 22). A reatividade deste 1,3-dipolo (**62**) foi testada na presença de diferentes dipolarófilos, como 1,4-benzoquinona, 1,4-naftoquinona, fumarato de dimetilo, *meso*-tetraquis(pentafluorofenil)porfirina **48** e uma tetra-azaporfina (Esquema 22). Estas reações permitiram isolar os adutos do fumarato de dimetilo, das quinonas e ainda novas díades porfirina-clorina e porfirina-tetra-azaclorina, demonstrando-se assim a versatilidade de macrociclos porfirínicos para participarem em reações de ciclo-adição 1,3-dipolar, quer como dipolos quer como dipolarófilos.¹⁷⁶



Esquema 22. Reação de ciclo-adção 1,3-dipolar de ileto de azometino gerado *in situ* na porfirina com vários dipolarófilos

Em 2005, Cavaleiro e colaboradores¹⁷⁷ publicaram a síntese dos derivados porfirina-quinona **65** e **66** recorrendo a reações de ciclo-adção 1,3-dipolar. Os autores fizeram reagir o sal de piridínio **64** com 1,4-benzoquinona na presença de uma base. Os estudos mostraram que a base desempenha um papel crucial no desenrolar da reação, pois quando foi usado K_2CO_3 apenas o produto da mono-adção **65** foi isolado. Por outro lado, o recurso a DBU como base permitiu isolar o produto da bis-adção **66**. Em ambas as condições reacionais testadas, foi também isolado o composto **67**, resultante da desalquilação do sal de piridínio **64** (Esquema 23). Quando a reação foi realizada na presença de outros dipolarófilos apenas os produtos da mono-adção foram isolados mesmo quando a DBU foi utilizada como base.



Esquema 23. Derivados porfirina-quinona sintetizados por Cavaleiro e colaboradores.¹⁷⁷

Tal como as porfirinas reagem como dipolarófilos na presença de óxidos de nitrilo, também podem reagir como 1,3-dipolos, gerando o óxido de nitrilo no macrociclo porfirínico. Na presença de dipolarófilos, como o maleato de dimetilo ou o 2,5-norbornadieno, os respetivos ciclo-adutos resultantes da mono-adição são isolados em excelentes rendimentos, 91% e 97%, com tempos de reação relativamente curtos, 2 a 5 horas.¹⁷⁸

Nos últimos anos, os macrociclos porfirínicos têm também sido bastante utilizados como 1,3-dipolos e dipolarófilos, num tipo particular de ciclo-adições 1,3-dipolar envolvendo azidas; este tipo de ciclo-adições é normalmente descrito na literatura por “click chemistry”. De uma forma geral, este tipo específico de reação de ciclo-adição caracteriza-se pela adição regiosseletiva de uma azida a um alcino em condições suaves, na presença de um catalisador de cobre(I), originando o correspondente 1,2,3-triazol dissustituído em bons rendimentos.¹⁷⁹

Esta tem sido uma rota sintética em franca expansão nos últimos anos na preparação de novos macrociclos porfirínicos com núcleos de triazol. A reação de 2-NO₂-tetra-

arilporfirinas com azida de sódio em DMF permite preparar [1,2,3]-triazolo[4,5-*b*]porfirinas. O facto do derivado [1,2,3]-triazol possuir o nitrogénio 2 do triazol não substituído permitiu que este fosse usado como composto de partida para preparar novos derivados porfirínicos *N*-alquilo e *N*-arilo ou sistemas supramoleculares como o pentâmero **68** (Figura 22).¹⁸⁰

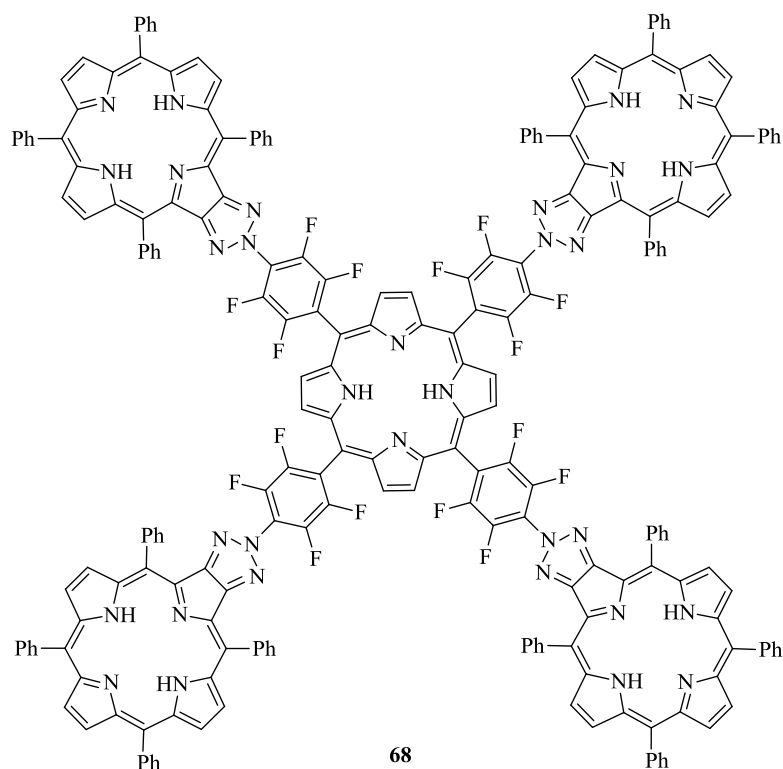
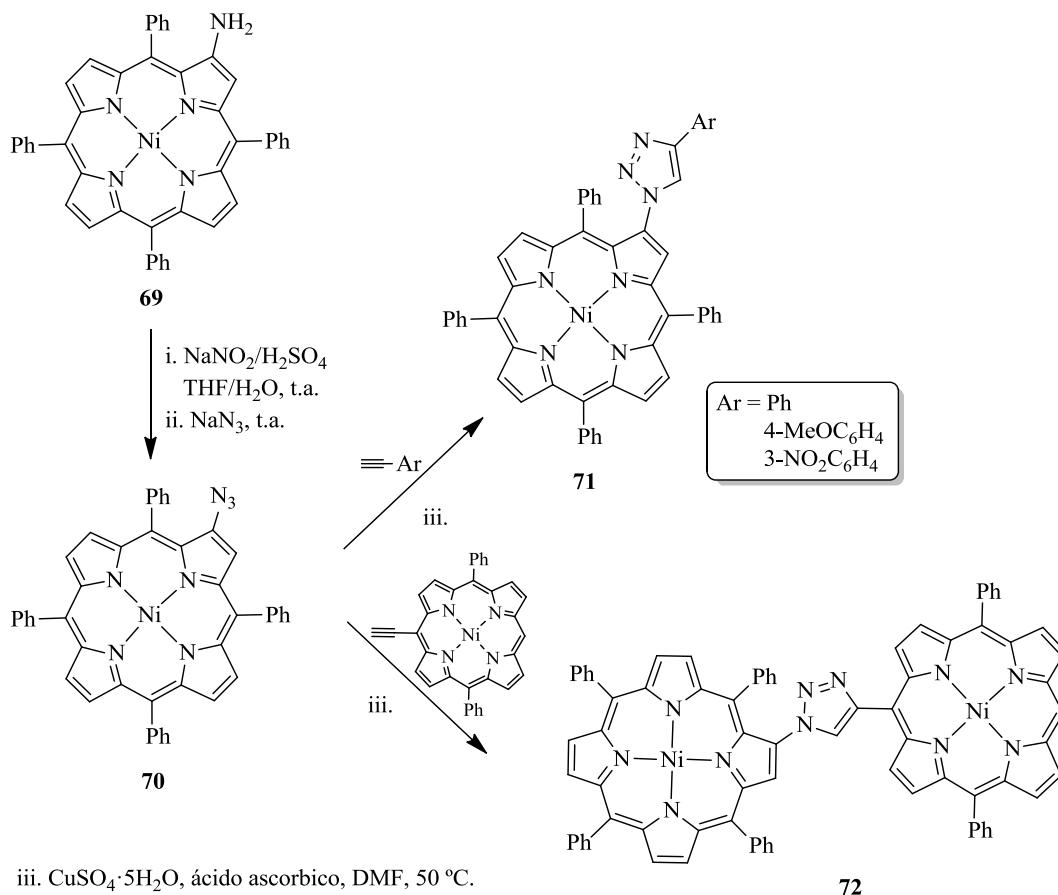


Figura 22. Fórmula estrutural do pentâmero 68.¹⁸⁰

Porfirinas *meso*-substituídas contendo um núcleo triazol na posição *meso* do anel porfirínico, com os átomos de nitrogénio 1 e 2 do triazol livres, foram também preparadas envolvendo dois passos reacionais, a ciclo-adição com benzilazida e a desproteção do grupo *N*-benzilo.¹⁸¹

Porfirinas derivatizadas com funções azida podem ser facilmente preparadas a partir de β -amino-porfirinas e obtidas em rendimentos elevados, 95%. Estas reagem facilmente com alcinos na presença de Cu(I) em quantidades catalíticas e, em geral, ácido ascórbico, originando como produto o correspondente 1,2,3-triazol com rendimentos que em alguns casos são quase quantitativos.¹⁸² Nos casos em que se usam como dipolarófilo porfirinas

derivatizadas com alcinos como produto da reação, resulta uma díade porfirina-porfirina ligada por um espaçador do tipo pirazol (Esquema 24).¹⁸²

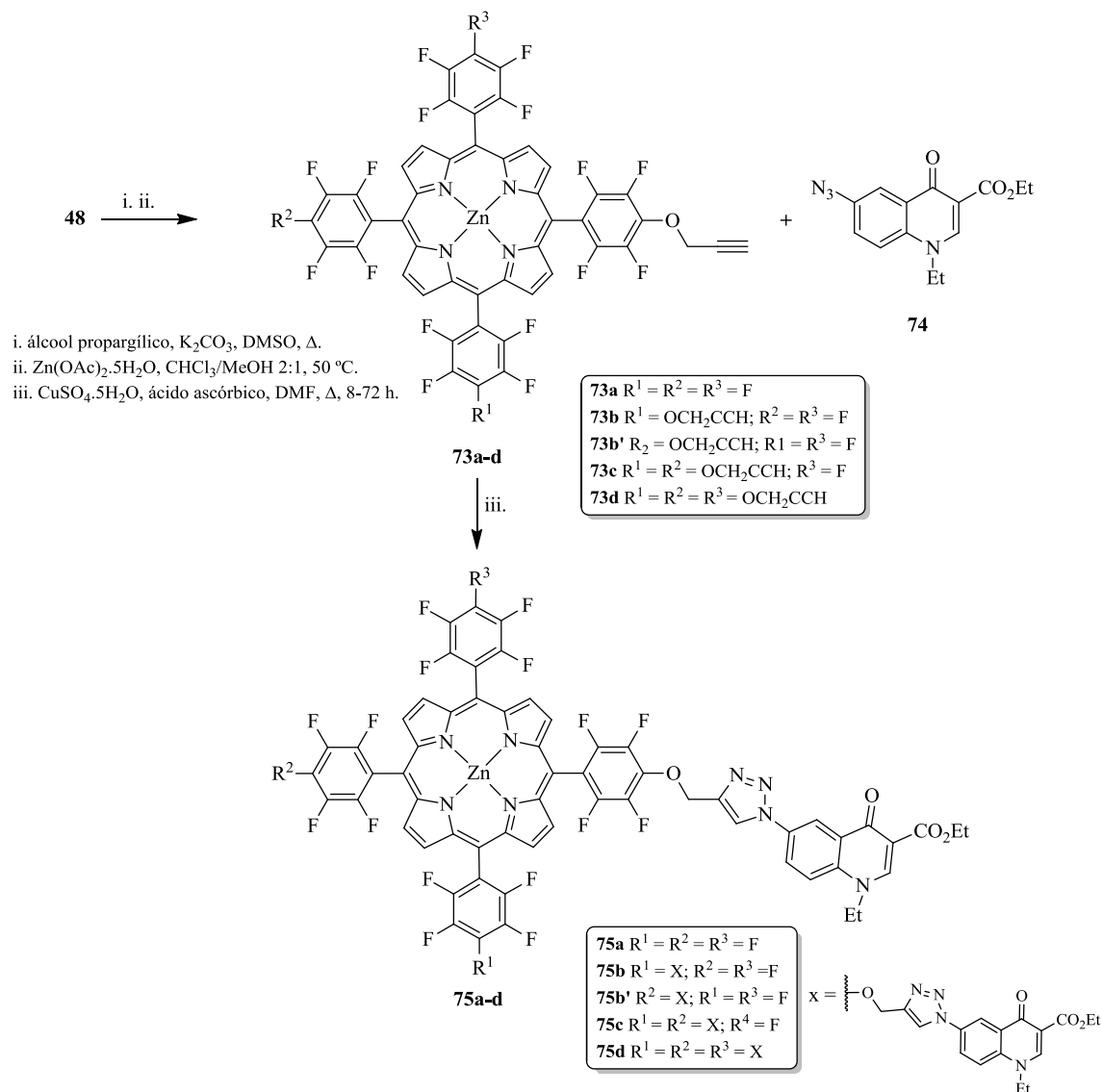


Esquema 24. β azido-porfirinas em reações de ciclo-adição do tipo “Click Chemistry”.

Também as porfirinas funcionalizadas com grupos amino nos fenilos das posições *meso* podem ser convertidas nas respectivas azidas com bons rendimentos e reagir com alcinos, como o fenilacetileno na presença de CuSO₄/ácido ascórbico ou (SIMes)CuBr. No entanto, os correspondentes triazóis são isolados com rendimentos mais baixos, quando comparados com a reação com porfirinas funcionalizadas com azidas na posição *beta*.¹⁸³ O mesmo se verifica para a síntese de dímeros porfirina-porfirina com um espaçador triazol a ligar as posições *meso* de cada um dos macrociclos, encontrando-se descritos na literatura rendimentos que variam entre 18% e 44%.¹⁸³

O grupo de Aveiro desenvolveu uma estratégia sintética para preparar derivados porfirina-quinolonas com o objetivo de aliar as propriedades fotofísicas das porfirinas com a atividade antimicrobiana, antifúngica, antiviral e anticancerígena apresentadas pelas

quinolonas. Prepararam-se os derivados **73a-d** através da substituição nucleofílica com álcool propargílico de 1 a 4 átomos de flúor na posição *para* do anel pentafluorofenilo e fez-se reagir o respetivo alcino com a 6-azido-quinolona **74** (Esquema 25). O rendimento dos produtos do tipo porfirina-triazolo-quinolona **75a-d** isolados variou entre 53-93%.¹⁸⁴



Esquema 25. Síntese de porfirina-triazolo-quinolonas.¹⁸⁴

Tendo como objetivo diferentes aplicações, como por exemplo, atividade farmacológica ou catálise, vários autores usaram esta estratégia sintética (“Click Chemistry”) para ligar macrociclos porfirínicos a outros compostos como sejam suportes sólidos,¹⁸⁵ dendrímeros,¹⁸⁶ Zanamavir (princípio ativo usado no tratamento da gripe),¹⁸⁷ compostos contendo C_{60} ¹⁸⁸ ou polioxometalatos.¹⁸⁹

3.2.2 Iminas de nitrilo e a síntese de anéis pirazolínicos

O presente estudo teve como base o estudo da reatividade de porfirinas em reações de ciclo-adição 1,3-dipolar utilizando como dipolos iminas de nitrilo, geradas *in situ* a partir de hidrazono-2-bromogloxilatos de etilo na presença de base, com vista à obtenção de derivados de pirazol.

Os pirazóis são uma classe de compostos heterociclos com um anel de cinco lados contendo dois átomos de nitrogénio nas posições 1 e 2, que pertencem à família dos 1,2-azóis, juntamente com os isoxazóis e os tiazóis.¹⁹⁰ Existem muito poucos derivados naturais pertencentes a esta família de compostos, no entanto, os derivados sintéticos têm apresentado enormes potencialidades devido às suas propriedades farmacológicas. Têm revelado inúmeras aplicações farmacológicas, nomeadamente como analgésicos, antibacterianos, anti-inflamatórios, antipiréticos, no tratamento de doenças oncológicas, funções endócrinas ou doenças metabólicas.¹⁹¹ Neste momento, existem no mercado alguns medicamentos que contêm a unidade pirazol nos seus princípios ativos como é o caso do anti-inflamatório Celecoxib[®] (Celecoxib)¹⁹², o Acomplia[®] (Rimonabant)¹⁹³ utilizado no tratamento da obesidade, o Viagra[®] (Citrato de Sildenafil) um vasodilatador ou o Apixaban (Eliquis[®]) um anticoagulante (Figura 23). Para além da medicina, compostos com núcleos de pirazol são comercializados como poderosos inseticidas (Fipronil) e herbicidas (Pyracionil).

Alguns pirazóis foram também utilizados como ligandos para reações de acoplamento-cruzado catalisadas por metais de transição,¹⁹⁴ blocos de construção na síntese de heterociclos,¹⁹⁵ estabilizadores UV,¹⁹⁶ em sistemas de transferência de eletrão foto-induzida¹⁹⁷ e ainda na construção de sistemas supramoleculares.¹⁹⁸

Os 4,5-di-hidropirazóis (ou pirazolinas) são derivados de pirazóis mas dos quais se desconhece até à data a existência de ocorrência natural. No entanto, os 4,5-di-hidropirazóis têm sido extensivamente estudados devido quer à sua reatividade química como intermediários na síntese de pirazóis, quer ao seu largo espectro de atividade biológica (que abrange a atividade anti-inflamatória, como agentes anticoagulantes, propriedades antimicrobianas ou potencial analgésico),^{199,200} quer ainda devido à variedade de aplicações industriais.²⁰¹ Derivados pirazolínicos apresentam ainda atividade citotóxica e são extensivamente utilizados como herbicida.²⁰²

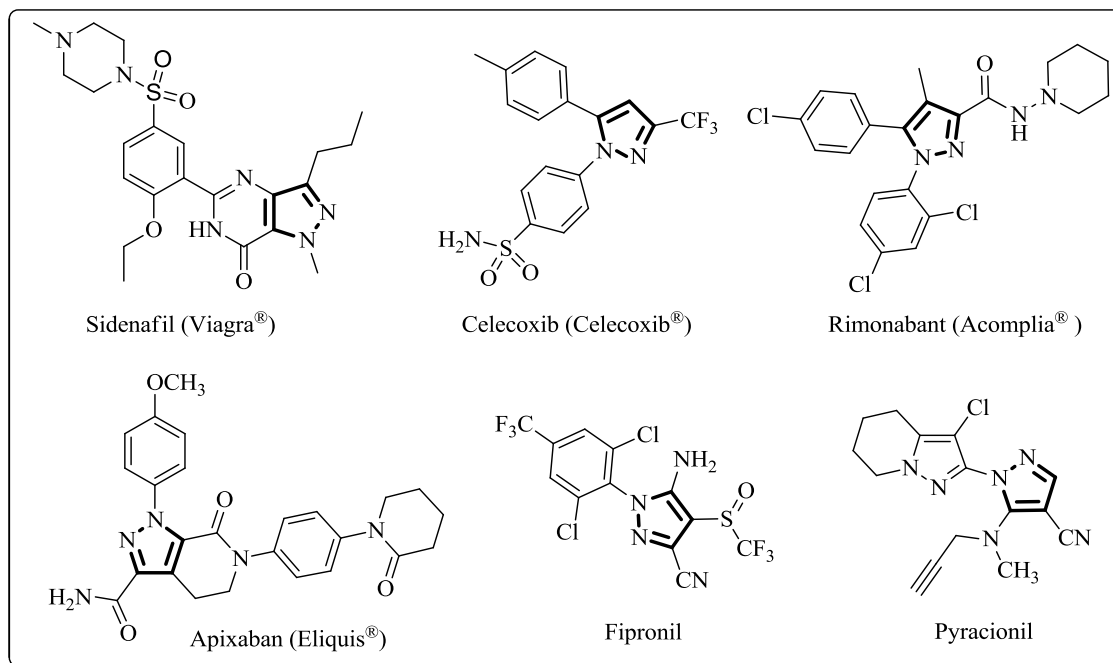
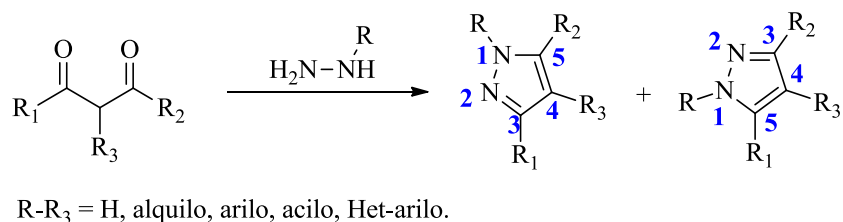


Figura 23. Princípios ativos contendo unidade pirazolínica na sua estrutura.

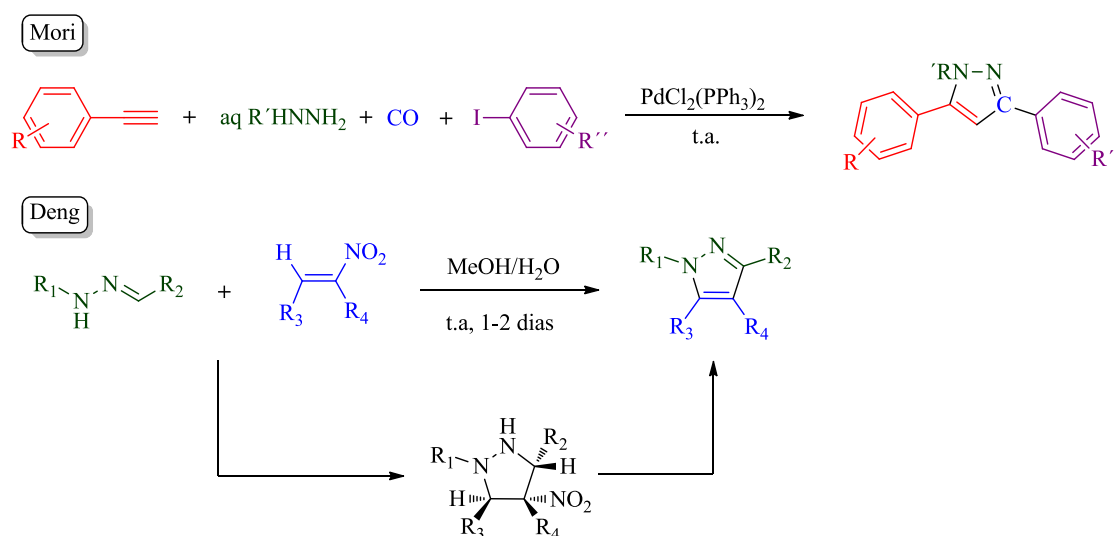
Existem várias metodologias descritas na literatura que permitem preparar compostos do tipo pirazol (e pirazolinas). O método mais comum para a preparação de pirazóis é através da síntese de Knorr, o qual envolve a reação de 1,3-dicetonas ou α -cetoaldeídos com hidrazinas ou derivados da hidrazina (Esquema 26).²⁰³ A condensação de hidrazinas substituídas com α -cetoaldeídos, favorece apenas a formação de pirazóis 1,4,5-trissubstituídos. Uma forma de contornar este problema é através da preparação de pirazóis 3,4-disubstituídos utilizando hidrazina e fazer posteriormente a *N*-substituição, no entanto, em geral este passo não é regio-específico.²⁰⁴



Esquema 26. Síntese de Knorr de pirazóis. Numeração IUPAC dos átomos do anel pirazolínico.

Mori e colaboradores,²⁰⁵ descreveram ainda um método para a preparação de pirazóis através de uma condensação multicomponente do tipo *one-pot* para a formação do anel de cinco membros. A reação é catalisada por paládio e envolve o acoplamento de alcinos

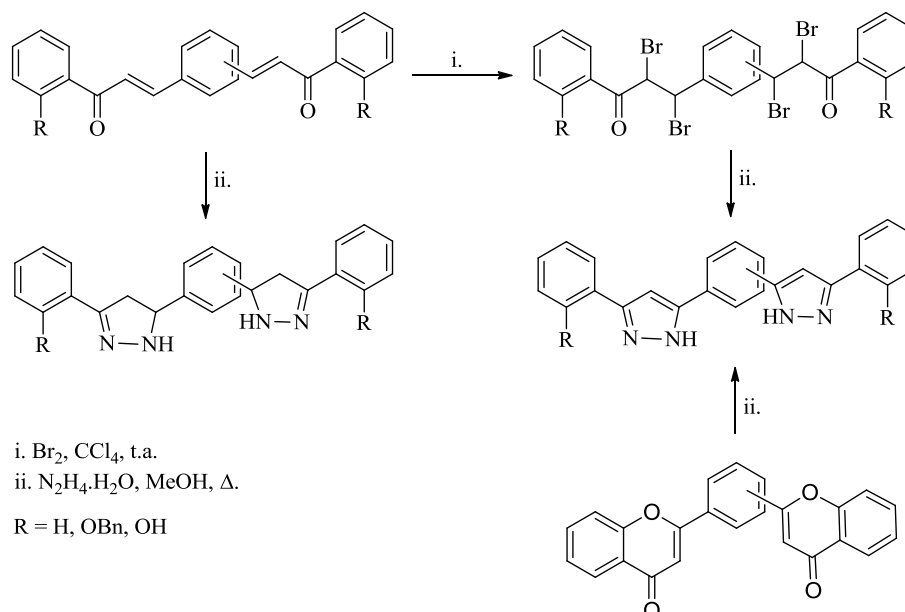
terminais, hidrazina, monóxido de carbono e iodetos de arilo. Este método permite isolar pirazóis 1,3,5-trissubstituídos com rendimentos entre 59% e 93%. Uma metodologia semelhante, também descrita, utiliza a reação entre aldeídos, hidrazina e nitro-olefinas para a preparação de pirazóis 1,3,5-trissubstituídos, no entanto, esta rota sintética envolve primeiro a formação de um derivado do tipo hidrazona, por reação do aldeído com a hidrazina, e só depois a adição da nitro-olefina para a formação do pirazol (Esquema 27).²⁰⁶



Esquema 27. Metodologias desenvolvidas por Mori²⁰⁵ e Deng²⁰⁶ para a preparação de pirazóis.

O grupo de Aveiro,²⁰⁷ descreveu a possibilidade de preparar pirazóis a partir da reação de derivados cetônicos dibromados, que por sua vez têm como precursores cetonas α,β -insaturadas, com hidrazina dando origem aos correspondentes pirazóis e aos seus derivados 4,5-di-hidropirazóis. O mesmo grupo demonstrou ainda, que os mesmos derivados pirazol podem ser obtidos usando como substrato cromonas. Quando a reação tem lugar diretamente entre o derivado cetona α,β -insaturada e a hidrazina (Esquema 28), é isolado como produto da reação o respetivo derivado di-hidropirazol.²⁰⁷

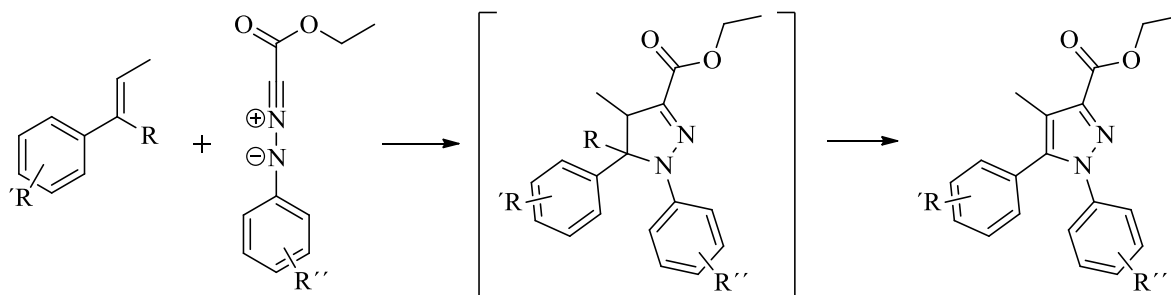
Outro procedimento experimental alternativo e bastante útil para a preparação de anéis pirazolínicos envolve a adição de diazo compostos alifáticos a dipolarófilos acetilénicos, como acetilenodicarboxilato de dimetilo ou propiolato de metilo, através de reações de ciclo-adição [3+2], proporcionando pirazóis di- e trissubstituídos.²⁰⁸



Esquema 28. Síntese de pirazóis a partir de cetonas α,β -insaturadas desenvolvida por Pinto e colaboradores.²⁰⁷

A preparação de pirazóis pode também ser realizada com sucesso através de reações de ciclo-adição 1,3-dipolar que ocorram entre diazoalcanos ou iminas de nitrilo e alcenos ou alcinos²⁰⁹ e que permitem preparar pirazóis do tipo 1,3,4- e 1,3,5-trissubstituídos ou pirazolidinas, normalmente, com uma elevada regiosseletividade.²¹⁰ As reações de ciclo-adição 1,3-dipolar entre iminas de nitrilo e alcenos ou alcinos apresentam-se como um dos métodos mais importantes e eficazes para a preparação de 4,5-di-hidropirazóis (pirazolinas) e pirazóis, respetivamente.²¹¹

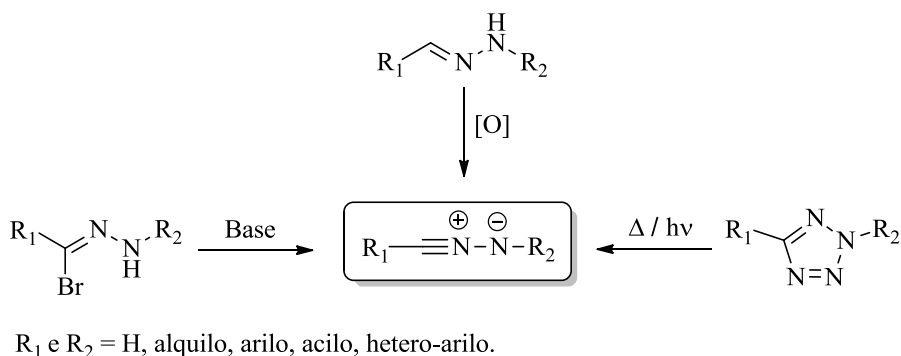
Oh²¹² reportou a síntese de 1,5-diarilpirazóis de uma forma rápida e regiosseletiva através da reação de alcenos e iminas de nitrilo *via* reações de ciclo-adição 1,3-dipolar com formação de um intermediário do tipo pirazolina (Esquema 29).



Esquema 29. Reação de ciclo-adição 1,3-dipolar na síntese de 1,5-di-arilpirazóis.

Na literatura, estão documentados três métodos principais para a geração *in situ* de iminas de nitrilo a partir de diferentes substratos, Esquema 30. O método mais extensivamente usado, e conveniente, envolve o tratamento de haletos de hidrazonoílo, como os hidrazono-2-bromoglixilatos de etilo, com base, geralmente trietilamina, seguida de desidro-halogenação, originando desta forma a correspondente imina de nitrilo.²¹³ Como alguns haletos de hidrazonoílo podem provocar fotossensibilidade cutânea e alergias, as reações de geração de iminas de nitrilo a partir de *N*-acil-hidrazinas são realizadas num único passo, com trifenilfosfina na presença de trietilamina em acetonitrilo.²¹⁴

Outro dos métodos possíveis para a preparação de iminas de nitrilo envolve o tratamento de precursores de tipo tetra-azol por aquecimento ou fotólise. Neste processo a extrusão de N₂ conduz à formação *in situ* da respetiva imina de nitrilo.²¹⁵ No entanto, a utilização de lâmpadas com um amplo espectro de emissão pode limitar a gama de reações em que esta estratégia sintética é adequada.



Esquema 30. Principais métodos de geração *in situ* de iminas de nitrilo.²¹⁵

Iminas de nitrilo podem ainda ser preparadas através da oxidação de hidrazonas. No entanto, apesar deste método recorrer à utilização de materiais de partida facilmente acessíveis, o uso de agentes oxidantes, como tetra-acetato de chumbo, DDQ ou acetato de mercúrio, aliados aos baixos rendimentos e à formação de di-acil-hidrazidas como produtos secundários, faz com que este seja um método pouco usado para a geração de 1,3-dipolos do tipo imina de nitrilo.²¹⁶ A oxidação de hidrazonas apresenta-se uma rota viável, com condições mais suaves e bons rendimentos, quando é usada cloramina-T (*N*-cloro-4-toluenossulfonamidata de sódio)²¹⁷ ou [bis(acetoxi)iodo]benzeno.²⁰¹

Na literatura, encontra-se descrita a reação de iminas de nitrilo com um vasto número de compostos heterocíclicos como maleimida, 3*H*-indoles, aril-maleimidas, pirimidinas, piridinas, quinolinas, 1,2-di-hidro-isoquinolina, 1-benzozepinas, 1,4 e 1,5-diazepinas entre muitos outros, originando compostos como os apresentados na Figura 24.²¹⁸

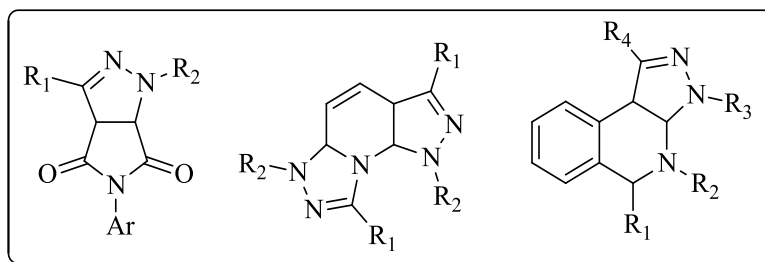


Figura 24. Compostos heterocíclicos sintetizados com iminas de nitrilo.

Por exemplo, Ferwanah e colaboradores²¹⁹ descreveram a síntese de 3-acetil-1-aril-1*H*-1,2,4-triazóis, 5,5-dissubstituídos, através da reação de cetoximas e haletos de hidrazonoílo (os precursores de iminas de nitrilo, a espécie reativa) que mostrou ser uma via bastante versátil e eficiente para a preparação deste tipo de compostos com núcleo triazol. As reações de ciclo-adição 1,3-dipolar entre iminas de nitrilo e dipolarófilos com ligações C=N, são uma importante rota sintética para a preparação de 1,2,4-triazóis.²²⁰ Estratégias sintéticas utilizando iminas de nitrilo e reações de ciclo-adição permitem ainda isolar outros compostos com anéis hetero-aromáticos de 5 membros, 1,3,4-tiadiazóis,²²¹ ou de 6 membros como piridazinas²²² e tiadiazinas,²²³ sendo também úteis na derivatização de nanotubos de carbono e C₆₀.²²⁴

3.3 Síntese e caracterização de pirazoloclorinas

3.3.1 Reações de ciclo-adição 1,3-dipolar de iminas de nitrilo com 5,10,15,20-tetraquis(pentafluorofenil)porfirina

Como já foi referido, dadas as proeminentes características espectroscópicas dos macrociclos de tipo clorina, e visando a sua aplicação em PDT de tumores, propusemo-nos preparar derivados do tipo pirazoloclorina através de reações de ciclo-adição 1,3-dipolar

envolvendo iminas de nitrilo como 1,3-dipolo e a 5,10,15,20-tetraquis(pentafluorofenil)porfirina **48** como dipolarófilo.

Como foi referido anteriormente, em função da instabilidade intrínseca às iminas de nitrilo, as reações de ciclo-adição 1,3-dipolar aqui descritas foram realizadas com a geração *in situ* do 1,3-dipolo a partir de hidrazono-2-bromogloxilatos de etilo por ação de uma base. Os precursores das iminas de nitrilo (Figura 25) foram preparados pelo grupo do Prof. E. M. Rakib, da Universidade Sultan Moulay Slimane de Beni-Mellal (Marrocos) segundo os métodos descritos na literatura, no âmbito da cooperação científica existente entre os dois grupos de investigação.²²⁵ Esta série de hidrazono-2-bromogloxilatos de etilo apresenta substituintes com diferente carácter eletrónico no anel aromático (Figura 25) e teve como objetivo maior avaliar a sua influência no desenrolar da reação.

A escolha do dipolarófilo recaiu sobre o 5,10,15,20-tetraquis(pentafluorofenil)porfirina **48**, pois este macrociclo já demonstrou em estudos anteriores excelente reatividade em reações de ciclo-adição 1,3-dipolar, quando comparado com outros macrociclos porfirínicos. A reatividade apresentada pelo composto **48** neste tipo de reação, deve-se ao forte efeito sacador de eletrões dos grupos pentafluorofenilo no macrociclo favorecendo a reação de ciclo-adição na periferia deste. Assim, pretendeu-se através da reação da porfirina **48** com a série de 1,3-dipolos **49a-d** gerados *in situ* a partir do respetivo hidrazono-2-bromogloxilato de etilo preparar os respetivos ciclo-adutos **50a-d** (Esquema 31). De forma a encontrar as condições reacionais ótimas para a síntese dos ciclo-adutos pretendidos, foram testadas várias condições reacionais alterando solventes (CHCl_3 , tolueno, 1,4-dioxano e PhCl), temperatura ($80\text{--}140^\circ\text{C}$) e base (NEt_3 , K_2CO_3 e Cs_2CO_3). Os resultados obtidos encontram-se compilados na Tabela 6.

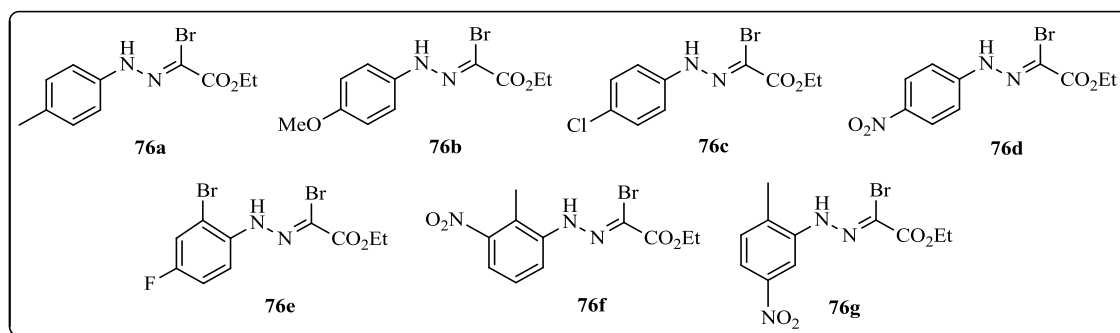
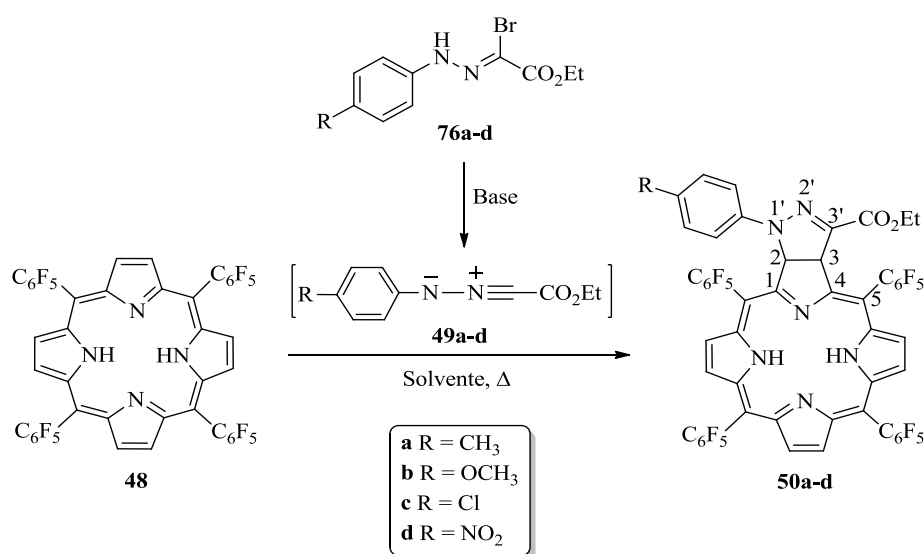


Figura 25. Hidrazono-2-bromogloxilatos de etilo usados neste trabalho nas reações de ciclo-adição 1,3-dipolar.

Sabendo que a trietilamina é a base de eleição em reações de ciclo-adição envolvendo iminas de nitrilo geradas *in situ*,²²⁶⁻²²⁹ as primeiras reações foram realizadas entre o derivado porfirínico **48** e o composto **76a** em CHCl_3 a 80 °C (Tabela 6, entrada 1), tendo-se verificado que mesmo com adições sucessivas de **76a** e base, não se formou nenhum produto. Ao fim de 18 h de reação, depois de se proceder ao “work-up” da reação seguindo os procedimentos usuais de extração, filtração e secagem da fase orgânica, apenas foi recuperada a porfirina de partida **48**. Decidiu-se realizar a reação em tolueno com esta mesma base. Nestas condições verificou-se a formação de uma mancha verde mais polar do que a porfirina de partida que após o “work-up” e caracterização estrutural se verificou ser constituída pela pirazoloclorina **50a** (Esquema 31). O rendimento obtido de 5% (Tabela 6, entrada 2), mostrou-nos que estas condições não eram as mais apropriadas. Estes resultados estão provavelmente associados ao baixo ponto de ebulição da base quando comparado com a temperatura à qual a reação tem lugar.



Esquema 31. Ciclo-adições 1,3-dipolar entre iminas de nitrilo e a 5,10,15,20-tetraquis(pentafluorofenil)porfirina.¹⁴⁹

Assim, optou-se por recorrer ao K_2CO_3 e os estudos foram realizados em 1,4-dioxano, tolueno e clorobenzeno (Tabela 6, entradas 3 a 7). Verificou-se que os melhores rendimentos (37%) foram obtidos em tolueno a 120 °C. No caso do clorobenzeno, o aumento da temperatura de 120 °C para 140 °C foi responsável por um decréscimo na eficiência do processo (14% versus 4%).

Nestes dois últimos solventes estudou-se ainda o efeito do Cs_2CO_3 como base (Tabela 6, entradas 8 e 9), tendo-se verificado que em tolueno o carbonato de potássio continua a ser a base de eleição, enquanto em clorobenzeno o carbonato de cézio se mostrou mais eficiente que o K_2CO_3 (29% versus 14%).

Tabela 6. Condições experimentais para as reações de ciclo-adição.

Entrada	49^a	Solvente	Base	Temp. (°C)	50 η (%)^b
1	a	CHCl_3	NEt_3	80	-
2	a	Tolueno	NEt_3	100	5
3	a	1,4-dioxano	K_2CO_3	100	8
4	a	Tolueno	K_2CO_3	80	16
5	a	Tolueno	K_2CO_3	120	37
6	a	PhCl	K_2CO_3	120	14
7	a	PhCl	K_2CO_3	140	4
8	a	Tolueno	Cs_2CO_3	120	24
9	a	PhCl	Cs_2CO_3	120	29
10	b	1,4-dioxano	K_2CO_3	100	-
11	b	Tolueno	NEt_3	100	-
12	b	Tolueno	K_2CO_3	120	40
13	b	Tolueno	Cs_2CO_3	120	11
14	b	PhCl	K_2CO_3	120	16
15	b	PhCl	Cs_2CO_3	120	28
16	b	PhCl	K_2CO_3	140	6
17	c	Tolueno	K_2CO_3	120	22
18	c	Tolueno	Cs_2CO_3	120	17
19	c	PhCl	K_2CO_3	120	18
20	c	PhCl	Cs_2CO_3	120	19
21	d	Tolueno	K_2CO_3	120	-
22	d	Tolueno	Cs_2CO_3	120	-
23	d	PhCl	K_2CO_3	120	-
24	d	PhCl	Cs_2CO_3	120	-

a) Total de 20 (5 x 4) equivalentes. b) Determinado com base na porfirimina que reagiu.

O uso de outras bases, como piridina, DBU, Ag_2CO_3 , fluoreto de tetrabutylamónio (TBAF) e KF (suportado em alumina) não conduziu a melhorias no rendimento do ciclo-aduto pretendido. O recurso a solventes polares, como 1,4-dioxano, também não resultou num incremento do rendimento da reação.

Os estudos anteriores foram estendidos às iminas de nitrilo **49b-d** e os resultados obtidos estão também compilados na Tabela 6. Tal como no caso anterior, os melhores resultados foram obtidos em tolueno a refluxo na presença de K_2CO_3 . Nestas condições as clorinas **50b** e **50c** foram obtidas com rendimentos de 40% (Tabela 6, entrada 12) e 22% (Tabela 6, entrada 17), respetivamente.

Todas as tentativas realizadas (contemplando diferentes condições reacionais, ver Tabela 6, entradas 21 a 24), com o precursor da imina de nitrilo **49d** para a obtenção do respetivo derivado pirazoloclorina, mostraram-se infrutíferas, não sendo isolado qualquer ciclo-aduto e recuperando-se apenas a porfirina de partida. Este facto pode-se ficar a dever à presença do grupo nitro na posição *para* do anel aromático que ao ser fortemente sacador de eletrões desfavorece a reação e não promove a formação do ciclo-aduto esperado, **50d**.

Verificou-se também que um aumento na temperatura da reação para 140 °C (Tabela 6, entradas 7 e 16), não conduziu a um aumento no rendimento da clorina desejada mas sim, numa redução deste. Este facto pode-se ficar a dever a uma possível decomposição da clorina formada a esta temperatura. A sensibilidade da clorina **50b** a temperaturas elevadas foi comprovada quando foi colocada em tolueno a 140 °C (em tubo selado), deixando a solução em aquecimento por um período de 24 h. Ao fim deste período de tempo, verificou-se que a quantidade de clorina presente diminuiu e a cromatografia em camada fina da solução mostrava uma base escura, possivelmente por degradação do composto **50b**.

Os resultados apresentados na Tabela 6, mostram ainda que os melhores resultados foram obtidos com as iminas de nitrilo com grupos doadores de eletrões na posição *para* do anel aromático, **50a** e **50b**. Como se pode constatar na Tabela 6, os resultados obtidos não são particularmente bons quando a porfirina **48** reage com as iminas de nitrilo estudadas (**49a-d**), apesar deste macrociclo ser um bom dipolarófilo em outras reações de ciclo-adição 1,3-dipolar com outros 1,3-dipolos.

Na tentativa de aumentar os rendimentos da reação de ciclo-adição do macrociclo porfirínico **48** com os 1,3-dipolos gerados a partir de haletos de hidrazonoílo, recorreu-se

ainda à utilização de irradiação por micro-ondas.²³⁰ Testaram-se tempos de reação de 15 a 60 minutos e potência de 160, 250 e 500 W (em refluxo de tolueno e usando K_2CO_3 como base). No entanto, em nenhuma das condições de irradiação testadas se observou a ocorrência de reação, tendo sido recuperada apenas a porfirina **48** de partida sem formação do ciclo-aduto pretendido.

A obtenção de apenas um mono-aduto conducente à clorina pode ser explicada pela desativação do macrociclo porfirínico após a entrada do primeiro 1,3-dipolo, o que desfavorece a ocorrência de uma segunda adição, impossibilitando a obtenção de derivados do tipo bacterioclorina ou isobacterioclorina, como ocorre noutras reações de ciclo-adição 1,3-dipolar. Por outro lado, os baixos rendimentos obtidos podem ainda ficar-se a dever a uma elevada competição entre a reação desejada e reações paralelas, devido à elevada tendência que este tipo de compostos tem para formar 1,1-ciclo-adutos (Figura 26, *via* B e E), dímeros “cabeça-cauda” (Figura 26, *via* C) e bis-diazoetilenos (Figura 26, *via* D).²³¹

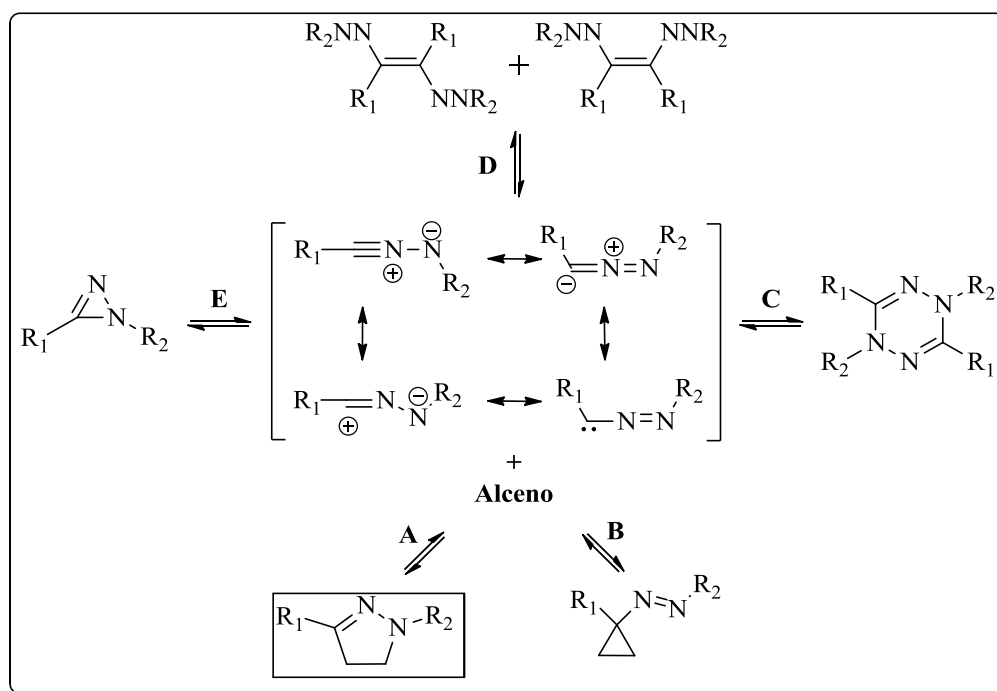


Figura 26. Reações em que as iminas de nitrilo podem participar.²³¹

Estas reações paralelas têm como consequência a redução da quantidade de 1,3-dipolo disponível para reagir com o macrociclo porfirínico. Apesar de, para obviar esta situação, se ter procedido à adição de cinco equivalentes do respetivo hidrazono-2-bromogloxilato

de etilo e de base de 3 em 3 horas, este excesso de reagentes adicionado não permitiu isolar as respectivas clorinas em melhores rendimentos.

A colaborar para estes baixos rendimentos da pirazoloclorina isolada pode também contribuir o impedimento estéreo devido ao grande volume dos 1,3-dipolos em estudo. Após a formação da imina de nitrilo, esta pode ter dificuldades em se aproximar do macrociclo porfirínico **48** devido ao impedimento estéreo causado pelos dois anéis pentafluorofenilo presentes nas posições 5 e 20 do anel porfirínico (Figura 27).

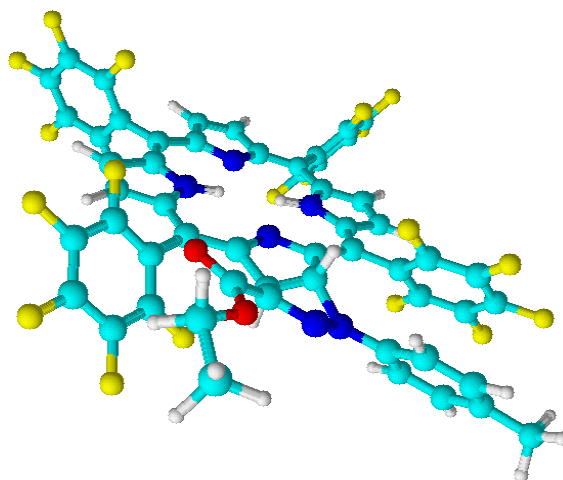


Figura 27. Representação tridimensional do composto 50a.

3.3.2 Elucidação estrutural e estudos fotofísicos

A elucidação estrutural das clorinas **50a-c** obtidas, foi efetuada com base nos seus espectros de UV-vis, RMN de ^1H e ^{13}C e massa. Os espectros de UV-vis dos novos compostos (Figura 28) são bastante diferentes do da porfirina de partida. Os compostos **50a-c** apresentam espectros de UV-vis muito semelhantes, com uma forte banda de absorção acima dos 650 nm, típica de macrociclos do tipo clorina. A banda *Soret* surge a 408 nm apresentando um desvio hipsocrómico de 5 nm relativamente à banda *Soret* do produto de partida (413 nm). Os novos compostos preparados apresentam máximos de absorção a 657 nm para os derivados **50a** e **50c** e a 654 nm para o composto **50c**.

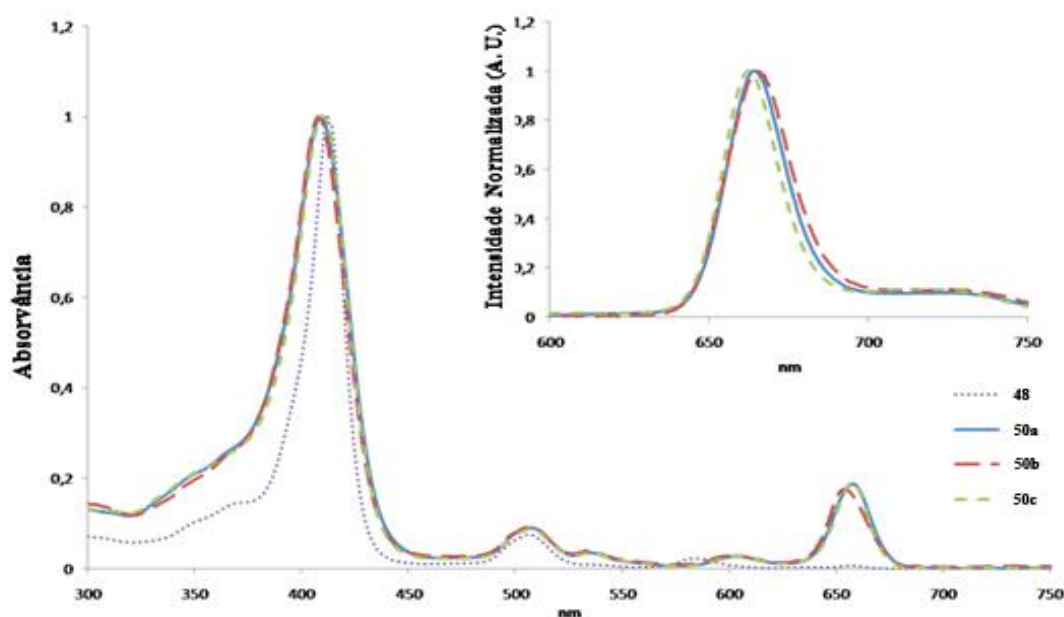


Figura 28. Espectro de UV-vis dos compostos 48, 50a, 50b e 50c em CHCl_3 . *Inset*: Espectro de fluorescência dos compostos 50a-c em tolueno obtido com excitação a 532 nm.

A presença de bandas de elevada intensidade a cerca dos 655 nm no espectro de absorção das pirazoloclorinas sintetizadas, poderá potenciar a aplicação destes mesmos compostos em áreas como a PDT.

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos derivados pirazoloclorinas são muito semelhantes pelo que se apresenta na Figura 29 e Figura 30, a título de exemplo, o espectro de RMN de ^1H e de ^{13}C , respetivamente, do derivado **50a**.

Os espectros de RMN de ^1H dos derivados pirazoloclorina **50a-c** apresentam a ressonância dos seis prótons β -pirrólicos na região dos δ 8 ppm. Os sinais gerados pela ressonância dos prótons H-2 e H-3 aparecem na forma de dois dupletos entre δ 6,50-6,70 e δ 7,40-7,70 ppm, com uma constante de acoplamento de ≈ 9 Hz, indicando que estes se encontram numa configuração *cis*.²³² O elevado desvio químico que estes dois dupletos apresentam deve-se, provavelmente, a um efeito de desproteção devido ao efeito anisotrópico do macrociclo porfirínico combinado com a proximidade do átomo de nitrogénio e o efeito anisotrópico do grupo éster. A ressonância dos prótons do grupo *N*-aril-*p*-substituído surge como um sistema AB entre δ 6,5 e δ 8,0 ppm. Como esperado, os sinais gerados pela ressonância dos prótons internos do macrociclo surgem entre δ -1,60 e δ -1,70 ppm e na forma de um singlete (Figura 29).

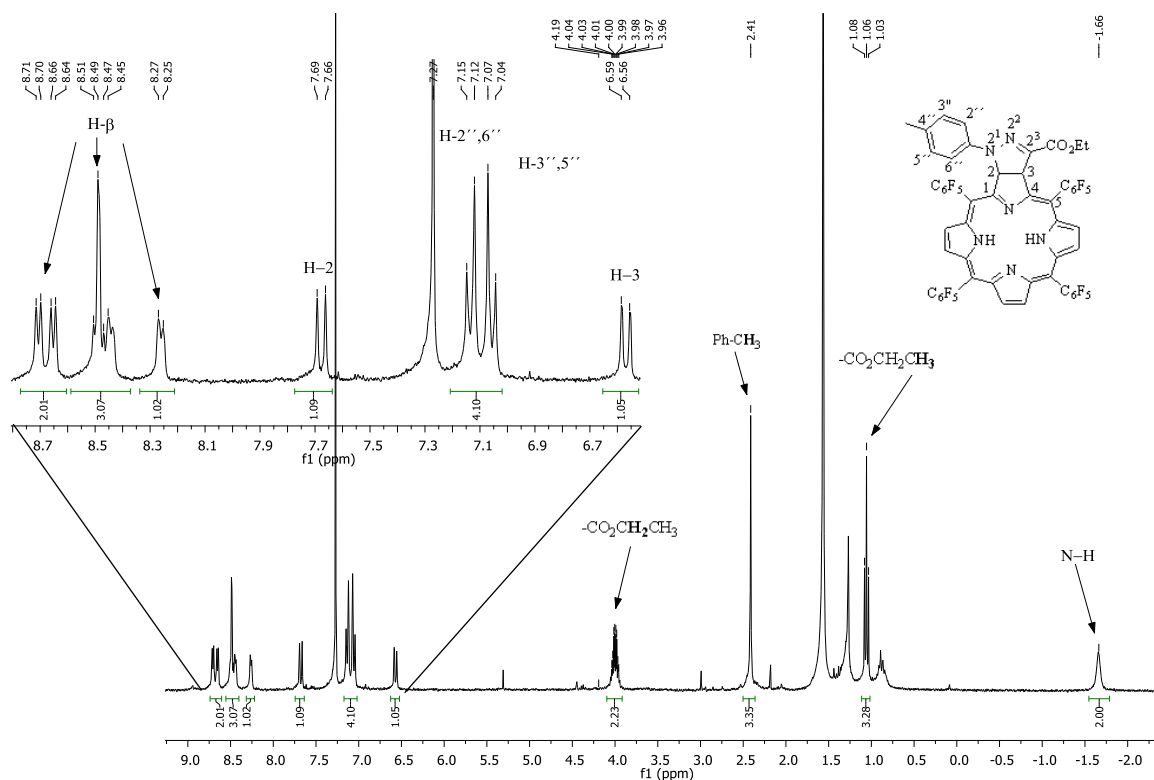


Figura 29. Espectro de RMN de ^1H da clorina **50a** em CDCl_3 .

Também o espectro de RMN de ^{13}C permite confirmar a reação do macrociclo porfirínico **48** com a imina de nitrilo **49a** e a consequente formação da clorina **50a**. Destacam-se neste espectro os sinais dos carbonos C-2 e C-3 do macrociclo porfirínico a 77,6 e 60,5 ppm, assim como os sinais do grupo etoxilo a δ 61,5 e δ 13,8 ppm (Figura 30).



Os rendimentos quânticos de fluorescência (Φ_{Flu}) das clorinas foram calculados por

Como já foi referido, a terapia fotodinâmica (PDT) faz uso do efeito fotodinâmico, no

primeiro estado tripleto excitado da molécula fotossensibilizadora para a molécula de oxigénio no seu estado tripleto ($^3\text{O}_2$). Hoje, é bem aceite que o $^1\text{O}_2$ tem um papel fundamental na morte celular, quer por apoptose quer por necrose induzida por PDT. Devido a este facto, foi ainda estudada a capacidade dos novos compostos sintetizados gerarem oxigénio singleto. Este é um parâmetro importante para decidir quais os fotossensibilizadores que são bons candidatos a uma eventual aplicação em PDT. O decaimento de luminescência oxigénio singleto foi medido a λ 1270 nm e o rendimento quântico de oxigénio singleto (Φ_Δ) calculado de acordo com a Equação 1.

$$\Phi_{\Delta}^{amostra} = \Phi_{\Delta}^{ref} \frac{AUC^{amostra}(1 - 10^{-Abs_{ref}})}{AUC^{ref}(1 - 10^{-Abs_{amostra}})}$$

Equação 1. Equação utilizada para o cálculo do rendimento quântico de oxigénio singleto.

Foi usada como referência uma solução de TPP ($\Phi_\Delta = 0,68$).²³⁴ As soluções de clorina e TPP de referência em tolueno foram excitadas a um comprimento de onda de 420 nm ($\text{OD}_{420} = 0,1$). Como podemos ver pelos resultados apresentados na Tabela 7, todas as clorinas preparadas têm a capacidade de gerar oxigénio singleto. Os compostos **50a** e **50c** são os que apresentam maiores valores de rendimento quântico de oxigénio singleto, inclusive superiores aos valores do composto de referência, a TPP. Surpreendentemente, o composto **50b** apresenta um valor de rendimento de oxigénio singleto três vezes inferior.

Os estudos fotofísicos foram realizados na Universidade de Humboldt de Berlin pelo grupo de fotobiofísica da Prof^a. Beate Röder.

Tabela 7. Rendimentos quânticos de fluorescência (Φ_{Flu}) e oxigénio singleto (Φ_Δ) das clorinas 50a-c em tolueno.

Clorinas	50a	50b	50c
$\Phi_{\text{Flu}}^{[a]}$	0,12	0,08	0,17
$\Phi_\Delta^{[b]}$	0,73	0,23	0,75

[a] a densidade ótica de todas as amostras foi de 0,05 para um $\lambda_{\text{exc}} = 532$ nm.

[b] a densidade ótica de todas as amostras foi de 0,1 para um $\lambda_{\text{exc}} = 420$ nm.

3.3.3 Conclusão

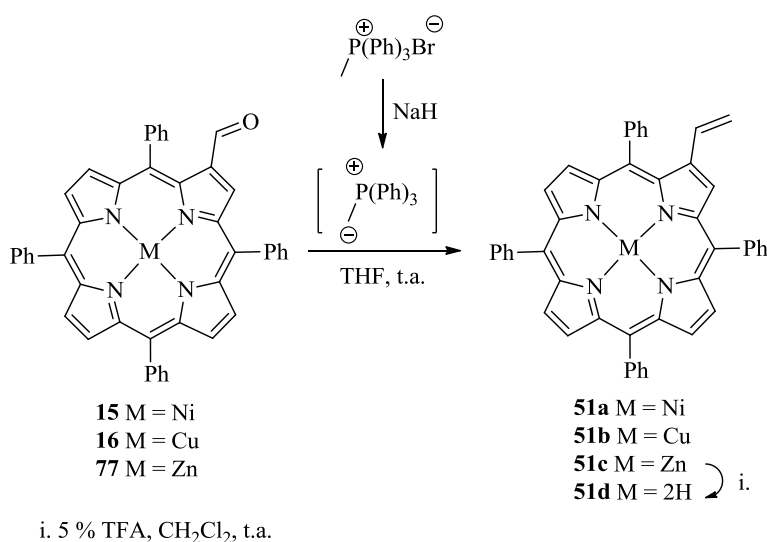
Nesta parte do trabalho, em que se pretendia estudar reações de ciclo-adição 1,3-dipolar com iminas de nitrilo, geradas a partir de uma série de hidrazono-2-bromogloxalato de etilo, com a *meso*-tetraquis(pentafluorofenil)porfirina **48** conseguiu-se sintetizar os derivados pirazoloclorina **50a-c** com sucesso e em rendimentos aceitáveis, 22-40%, utilizando K₂CO₃ e tolueno. Ficou mais uma vez demonstrada a grande versatilidade dos macrociclos tetrapirrólicos para reagirem com uma variedade de 1,3-dipolos, ao qual se pode juntar as iminas de nitrilo. As propriedades espectroscópicas destes novos derivados porfirínicos, com bandas com elevados coeficientes de extinção na região perto da zona do vermelho do espectro do visível, combinado com os elevados valores de rendimento de oxigénio singleto para os compostos **50a** e **50c**, sugerem que estes dois derivados poderão ter uma potencial eficiência em PDT e espera-se verificar um efeito sinérgico por parte da unidade de pirazol presente.

3.4 Síntese e caracterização de derivados porfirina-pirazol

3.4.1 Estudos de reatividade de 2-vinil-5,10,15,20-tetrafenilporfirina com iminas de nitrilo

Após a obtenção dos derivados do tipo pirazoloclorina **50a-c**, descrita no ponto 3.3, pretendeu-se testar a reatividade dos 1,3-dipolos gerados a partir dos hidrazono-2-bromoglixilatos de etilo **76a,c-g**,[§] com os macrociclos porfirínicos **51** (Esquema 32) contendo um sistema vinílico na posição 2 do anel.

Estes derivados porfirínicos com grupos vinilo foram obtidos por reação de Wittig a partir de porfirinas *beta* formiladas.²³⁵ A síntese envolve dois passos: no primeiro o ileto foi gerado *in situ* por tratamento do brometo de metil-trifenilfosfônio com NaH, e no segundo ocorreu a reação deste com o complexo metálico da 2-formil-5,10,15,20-tetrafenilporfirina (2-formil-TPP), Esquema 32. Quando se pretende preparar o derivado **51d**, a 2-vinil-5,10,15,20-tetrafenilporfirina (2-vinil-TPP) na forma livre, é importante a utilização de íons metálicos que sejam facilmente removidos do macrociclo, como é o caso do zinco(II); isto porque o tratamento com H₂SO₄, mesmo que em condições suaves, conduz à reação de ciclização intramolecular.²³⁶



Esquema 32. Síntese de derivados 2-vinil-TPP através de reação de Wittig.

[§] O composto **75b** (ver pág. 80) foi retirado destes estudos devido a problemas associados à pureza do mesmo, nos novos lotes que nos foram fornecidos pelo grupo do Prof. E. M. Rakib.

A reatividade de 2-vinil-porfirinas tem sido amplamente estudada, nomeadamente, como dienos em reações de Diels-Alder.^{156a} Faustino *et al*,²³⁷ descreveram a utilização do complexo de Ni(II) da 2-vinil-TPP como dieno em reações de Diels-Alder tendo usado como dienófilos, tetracianoetileno (TCNE), acetilenodicarboxilato de dimetilo (DMAD), 1,4-benzoquinona e 1,4-naftoquinona, obtendo como produtos das reações derivados do tipo clorina (**78a** e **79a**), porfirina (**78b**), benzoporfirina (**79b**, **80a** e **81a**) e ainda derivados com sistemas π -estendidos (**80b** e **81b**) (Figura 31).

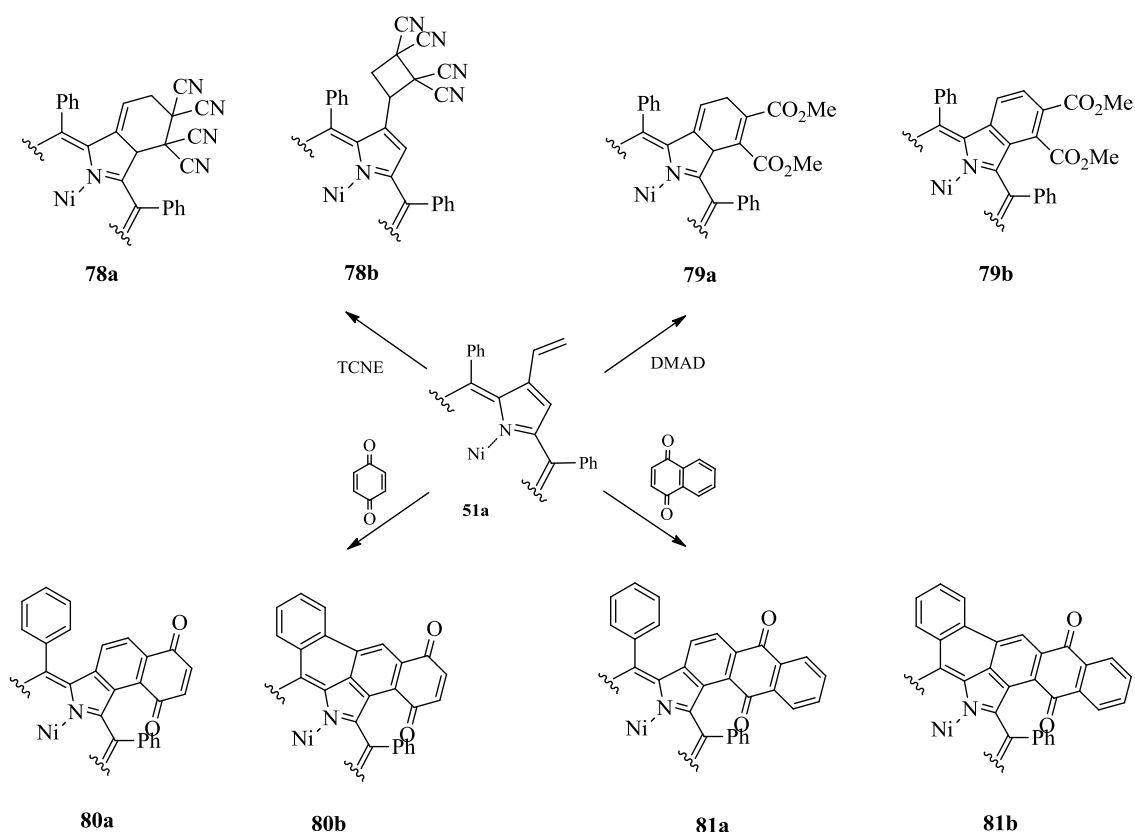
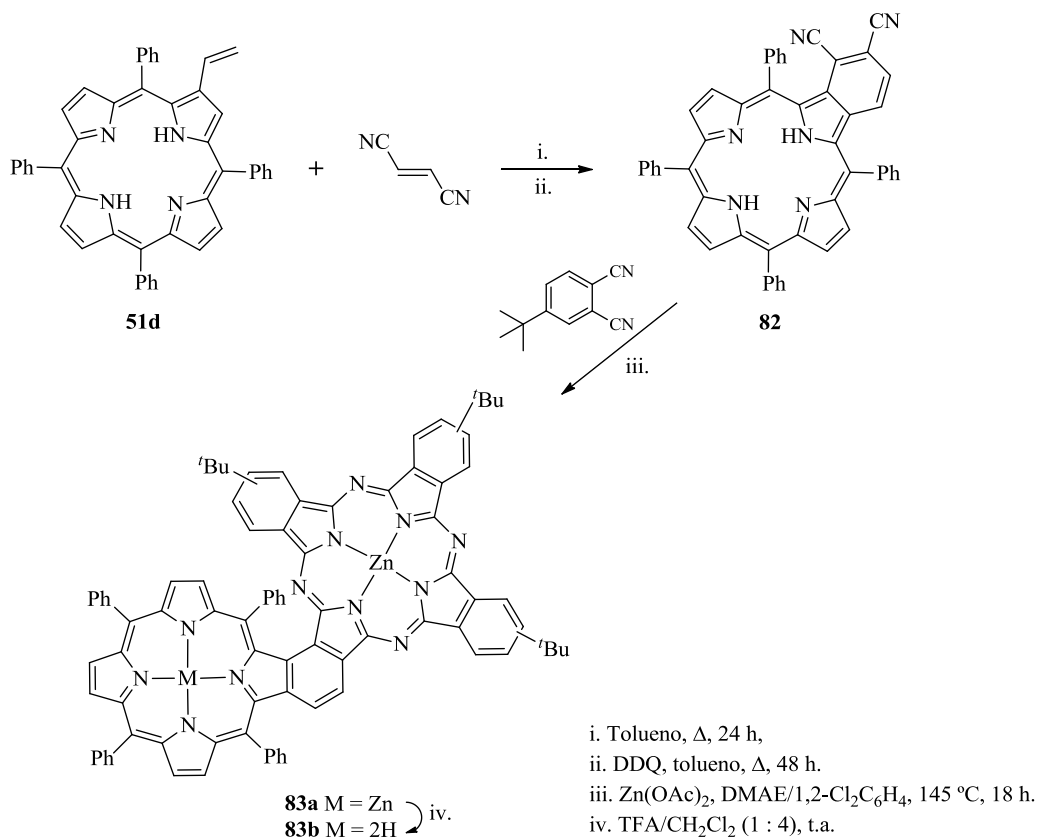


Figura 31. Produtos obtidos da reação de Diels-Alder entre o derivado 51a e diferentes dienófilos.

Pereira e colaboradores,²³⁸ descreveram a síntese de díades fundidas do tipo porfirina-ftalocianina usando a reação de Diels-Alder da 2-vinil-TPP **51d** com fumaronitrilo dando origem à respetiva benzoporfirina **82** contendo grupos nitrilo. Este derivado **82** foi depois usado numa reação de condensação estatística com o 4-*tert*-butilftalonitrilo para formar o derivado **83**, contendo uma ftalocianina fundida com o macrociclo porfirínico com um rendimento de 32% (Esquema 33). O grupo de Aveiro, utilizou ainda a protoporfirina-IX como sistema diénico para a preparação de clorinas *via* ciclo-adição de Diels-Alder.²³⁹



Esquema 33. Síntese da díade porfirina-ftalocianina fundida 82.

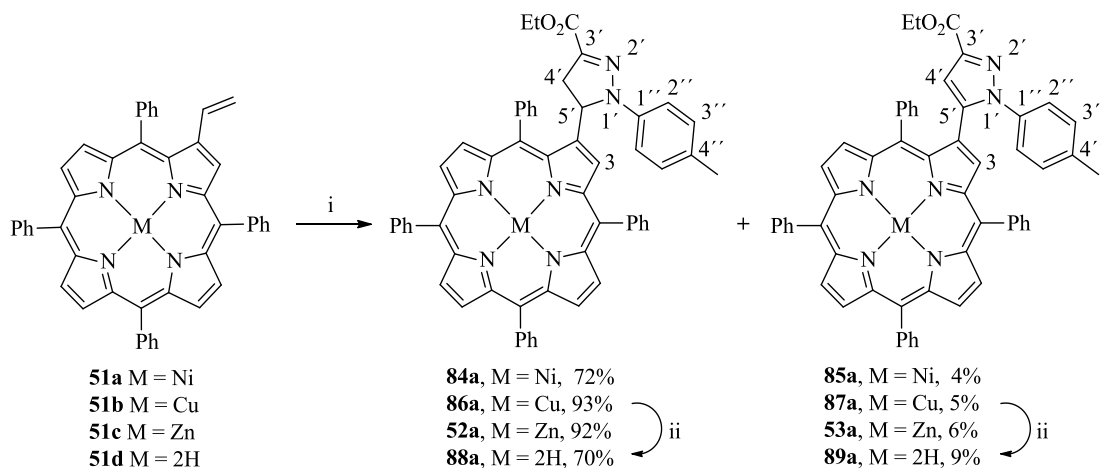
Derivados porfirínicos funcionalizados na posição *beta* pirrólica com grupos buta-1,3-dienilo também foram usados como dienos em reações de Diels-Alder onde foram testados dienófilos, como a *N*-metilmaleimida, o fumarato de dimetilo e o DMAD. A reação realizada em tolueno origina os correspondentes adutos de Diels-Alder com rendimentos moderados.²³⁷ As butadienilporfirinas também foram convertidas em benzoporfirinas em bons rendimentos, através de reações de eletrociclicização quando em refluxo de nitrobenzeno.^{84a}

Reações de hetero-Diels-Alder com uma série de *o*-quinonas metínicas envolvendo sistemas porfirínicos β-funcionalizados com grupos vinilo como dienófilos, encontram-se também reportadas, sendo os respectivos produtos isolados com rendimentos entre 22% e 95%.²⁴⁰

A utilização de sistemas porfirínicos beta funcionalizados com grupos vinilo não se resume apenas a reações de ciclo-adições de Diels-Alder. A sua reatividade foi já testada, por exemplo, em reações de metátese usando um catalisador de Grubbs de segunda geração.²⁴¹

Devido ao sistema olefínico nos derivados porfirínicos **51a-d** (Esquema 32), estes têm um elevado potencial para serem utilizados também como dienófilos em reações de ciclo-adição 1,3-dipolar. A dupla ligação, onde se pretende que a reação ocorra, não entra na deslocalização dos eletrões π do anel, pelo que se espera desta forma retirar algumas conclusões quanto aos problemas de reatividade dos 1,3-dipolos descritos no ponto 3.3. Assim, esperamos chegar facilmente à conclusão, se os problemas de reatividade estão no macrociclo porfirínico ou nos 1,3-dipolos.

Para estudar a reatividade das iminas de nitrilo em reações de ciclo-adição 1,3-dipolar com porfirinas comportando um grupo vinilo na posição *beta*, utilizaram-se as condições reacionais previamente estabelecidas no ponto 3.3 e consideradas como as mais eficientes: K_2CO_3 em tolueno a refluxo (Esquema 34).



Esquema 34. Ciclo-adição 1,3-dipolar entre os derivados porfirínicos 51a-d e o hidrazono-2-bromogloxilato de etilo 76a.

Os primeiros ensaios tiveram como objetivo selecionar qual dos macrociclos **51** era o mais adequado para os estudos com as iminas de nitrilo. Para estes estudos, selecionou-se o hidrazono-2-bromogloxilato de etilo **76a** e a reação de ciclo-adição com o derivado porfirínico **51a** realizou-se na presença de K_2CO_3 (6 equiv.) em tolueno seco a refluxo e sob atmosfera de N_2 . Ao fim de 24 h, o acompanhamento da evolução da reação por TLC mostrou que esta não progredia. A reação foi então terminada segundo os procedimentos usuais de extração, secagem da fase orgânica e filtração, e a mistura reacional foi

purificada por cromatografia em coluna. Da purificação da reação resultaram três frações. Constatou-se que a fração menos polar correspondia à porfirina de partida **51a** (7%) que não reagiu. Verificou-se que as outras duas frações com polaridades muito semelhantes entre si, eram constituídas por produtos resultantes da reação de ciclo-adição. Os resultados obtidos da análise por espectrometria de massa destas duas frações mostraram que a fração maioritária (menos polar) apresentava um ião molecular com um valor de m/z de 906,2 e a fração mais polar minoritária um valor para o ião molecular com m/z de 904,3. Após a análise por ressonância magnética nuclear destas duas frações, foi possível identificá-las como correspondendo ao derivado 4,5-di-hidropirazol **84a** (72%) e ao pirazol **85a** (4%), respetivamente.

A reação foi estendida aos restantes derivados porfirínicos complexados **51b** e **51c** e à respetiva forma livre **51d**, encontrando-se na Tabela 8 os resultados obtidos neste estudo.

Tabela 8. Rendimentos das reações de ciclo-adição 1,3-dipolar entre os derivados 51a-d e a imina de nitrilo 49a gerada a partir do composto 76a.

Entrada	M	Tempo (h)	Produto	η (%)
1	Ni(II)	24	84a	72
2			85a	4
3	Cu(II)		86a	93
4			87a	5
5	Zn(II)		52a	92
6			53a	6
7	2H(II)		88a	70/ \approx 100*
8			89a	9/ \approx 100*

* Quando preparado a partir do composto **86a** e **87a**, respetivamente.

Como se pode observar pelos valores descritos na Tabela 8, os rendimentos globais variaram entre os 76% e 98% confirmando-se que se está na presença de processos bastante eficientes. Pode-se verificar que o produto maioritário obtido para todos os derivados da 2-vinil-TPP (**51a-d**) estudados correspondeu ao derivado 4,5-di-hidropirazol, tendo sido isolado com rendimentos de aproximadamente 70% nas reações com o complexo de níquel(II) **51a** e com a forma livre **51d** e de cerca de 90% para os derivados

de cobre(II) **51b** e zinco(II) **51c**. Os derivados de pirazol também foram obtidos em todas as reações como produto minoritário com rendimentos a variarem entre os 4% e 9%. Dependendo do derivado porfirínico utilizado observou-se, ou não, a presença de composto de partida ao fim de 24 horas de reação. Assim, os derivados **51b** e **51c** são totalmente consumidos durante a reação de ciclo-adição com o hidrazono-2-bromoglixilato de etilo **76a**. Enquanto na reação com o derivado **51d**, e à semelhança do que se observou na reação com o derivado **51a**, o consumo do complexo porfirínico não foi total ao fim de 24 horas.

É de referir, que a reação com o complexo de cobre(II) **51b** requer o passo de descomplexação adicional com vista à caracterização por RMN dos produtos obtidos. Após o tratamento ácido dos produtos obtidos **86a** e **87a**, a análise por ressonância magnética nuclear de protão confirmou a presença dos derivados na forma livre **88a** e **89a**.

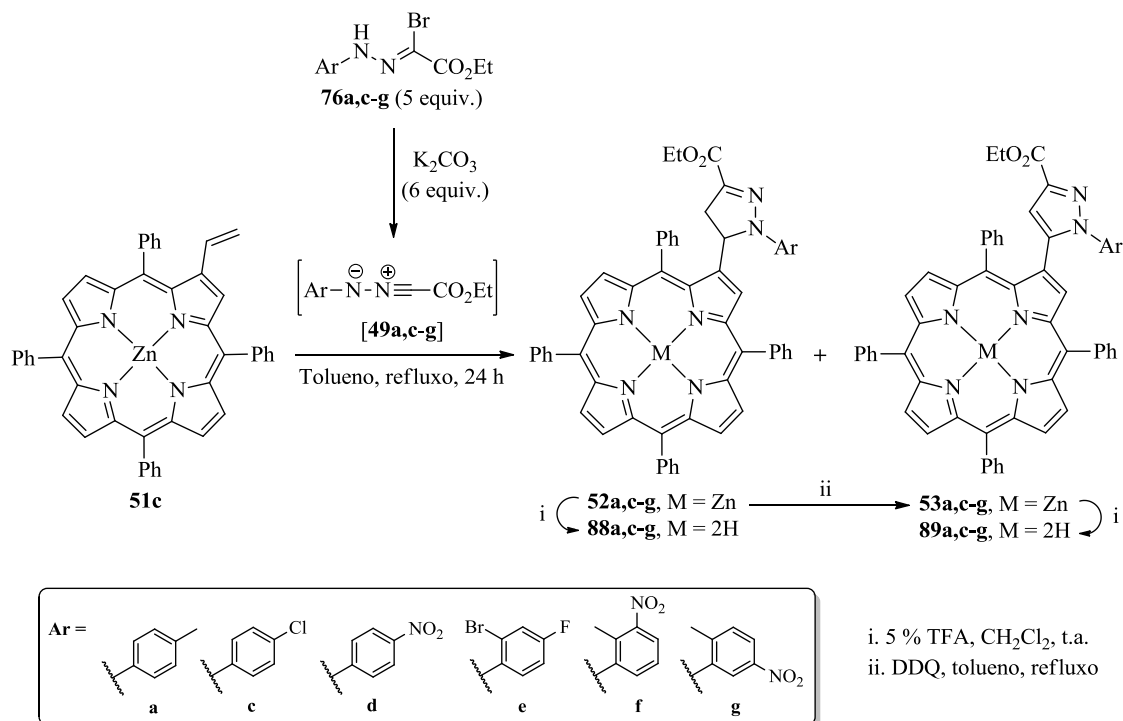
Dado os bons rendimentos obtidos com o complexo de Zn(II) **51c** e a possibilidade de caracterização espectroscópica por RMN dos produtos da reação, este apresentou-se como um ótimo substrato para prosseguir os estudos com os outros hidrazono-2-bromoglixilato de etilo.

Os resultados obtidos permitiram-nos ainda inferir que as condições reacionais testadas (e indicadas como sendo as melhores) na preparação dos derivados pirazoloclorina **50a-c**, originam, com ótimos rendimentos, os compostos **52a**, **84a**, **86a**, e **88a** com a imina de nitrilo gerada a partir de **76a**. Assim, os baixos rendimentos obtidos nas reações descritas em 3.3.1 poderão dever-se à dificuldade da porfirina **48** em participar como dipolarófilo em reações de ciclo-adição 1,3-dipolar com iminas de nitrilo como 1,3-dipolos. Estes resultados reforçam ainda a tese, anteriormente referida no ponto 3.3.1, de que a baixa reatividade do composto **48** com as iminas de nitrilo em estudo, se deve provavelmente a impedimentos estéreos.

3.4.2 Reação de (2-vinil-5,10,15,20-tetrafenilporfirinato)zinco(II) com iminas de nitrilo

Depois de escolhido o complexo Zn(II)-2-vinil-TPP **51c** como o macrociclo porfirínico mais adequado, para prosseguir os estudos foram efetuadas as reações de ciclo-adição com os 1,3-dipolos **49c-g** gerados a partir dos compostos **76c-g**, usando as condições reacionais

previamente descritas e indicadas no Esquema 35. Os resultados obtidos encontram-se resumidos na Tabela 9.



Esquema 35. Reação de ciclo-adição 1,3-dipolar entre o composto **51c** e as iminas de nitrilo **49a,c-g**, geradas a partir dos hidrazono-2-bromogloxilatos de etilo **76a,c-g**.

Os rendimentos globais obtidos para estas reações de ciclo-adição oscilaram entre os 81% e 93% confirmando mais uma vez a eficiência destas transformações. Se a estes dados se adicionar os valores de porfirina de partida recuperada que variaram entre os 5% e os 14%, significa que estas reações são bastante “limpas” e a decomposição (ou formação de outros compostos) é quase nula.

O perfil das reações entre o derivado **51c** e os hidrazono-2-bromogloxilato de etilo **76c,d** e **f** foi idêntico ao descrito para as reações do Esquema 34, verificando-se também por cromatografia em camada fina a presença de três bandas. Após purificação das respetivas misturas reacionais observou-se que a mancha menos polar era formada pela porfirina de partida não consumida e que as duas frações mais polares e com valores de R_f bastante próximos se tratam dos ciclo-adutos. A mancha mais polar e menos significativa apresentou uma razão m/z inferior em duas unidades ao valor de m/z para a fração maioritária. A caracterização por RMN de 1H permitiu confirmar que a fração maioritária é

constituída pelos correspondentes derivados 4,5-di-hidropirazol **52** enquanto a fração mais polar minoritária corresponde aos derivados oxidados **53**. Os RMN de ^1H destes derivados são análogos aos espectros de RMN de ^1H dos derivados **52a** e **53a** apresentando os sinais característicos do núcleo pirazolínico reduzido e oxidado, respetivamente (ver ponto 3.4.4).

Tabela 9. Resultados das reações de ciclo-adição 1,3-dipolar entre a porfirina **51c** e os hidrazono-2-bromoglixilatos de etilo **76a,c-g**.

Entrada	Ar	Tempo (h)	51c Recuperado (%)	η (%)		
				52	53	Global
1	a (4-Me)		-	92 ^a	6 ^a	98 ^a
2	c (4-Cl)		5	79	14	93
3	d (4-NO₂)	24	13	81	6	83
4	e (2-Br-4-F)		12	77	-	81
5	f (2-Me-3-NO₂)		14	63	19	82
6	g (2-Me-5-NO₂)		7	87	-	87

^a - valores inseridos para comparação.

Para as reações com os bromoglixilatos de etilo indicadas nas entradas 4 (**76e**) e 6 (**76g**) da Tabela 9, apenas foram isoladas duas frações, em que a fração menos polar e menos expressiva corresponde à porfirina de partida e a fração mais polar foi identificada como sendo constituída apenas pelos respetivos derivados 4,5-di-hidropirazol **52e** e **52g**. Assim, nas condições testadas a utilização destas iminas de nitrilo não conduzem à formação dos respetivos derivados pirazol.

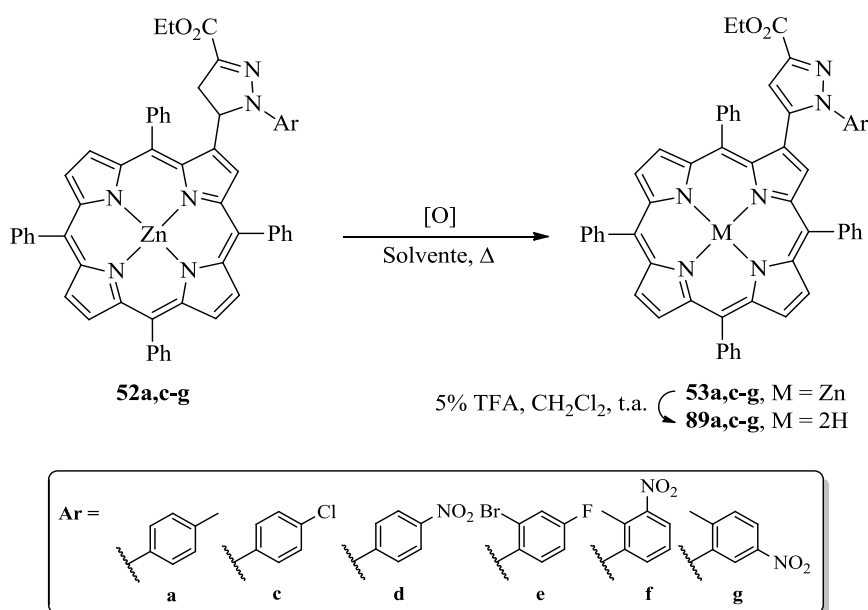
Analisando a coluna referente ao rendimento global das reações na Tabela 9, comprova-se que a reação entre o composto **51c** e a imina de nitrilo **49c** conduz aos rendimentos mais elevados, contudo, a presença de diferentes substituintes no anel aromático da imina de nitrilo não introduz discrepâncias significativas nesses rendimentos.

3.4.3 Desidrogenação e hidrólise de 4,5-di-hidropirazóis **52**

Uma vez que as condições estabelecidas permitem a preparação de derivados porfirina-4,5-di-hidropirazol com elevados rendimentos e ocorrendo em alguns casos a formação de

derivados porfirina-pirazol, ainda que isolados com baixos rendimentos, propusemo-nos realizar a desidrogenação dos derivados porfirina-4,5-di-hidropirazol **52a,c-g**, na presença de uma agente oxidante (Esquema 36). A obtenção dos derivados porfirina-pirazol em quantidades significativas pode ser especialmente relevante se tivermos em conta as características e potenciais aplicações já referidas destes derivados.

Na literatura, estão descritos vários métodos para a desidrogenação de 4,5-di-hidropirazóis com a consequente formação do respetivo pirazol. Entre os diferentes procedimentos experimentais descritos para este tipo de reação de oxidação, encontra-se o recurso a agentes oxidantes como o dicromato de piridínio,²⁴² ácido triclorocianúrico,²⁴³ dióxido de manganês,²⁴⁴ “Claycop”,²⁴⁵ tetracetato de chumbo,²⁴⁶ óxidos de chumbo ou mercúrio,²⁴⁷ permanganato de potássio,²⁴⁸ nitrato de prata,²⁴⁹ diacetato de iodobenzeno,²⁵⁰ nitrato de zircónio,²⁵¹ uma mistura de Pd/C/ácido acético,²⁵² *p*-cloranil²⁵³ ou ainda DDQ.²⁵⁴



Esquema 36. Desidrogenação dos derivados porfirina-4,5-di-hidropirazol **52a,c-g**.

Para a preparação dos compostos oxidados **53** começou-se por testar como agente oxidante a *p*-cloranil. Esta reação foi realizada usando como composto modelo o derivado **52a** e utilizando dois equivalentes de *p*-cloranil em tolueno a refluxo. A reação foi controlada por TLC e verificou-se ao fim de 24 h de reação, o consumo total do produto de partida e o surgimento de uma banda ligeiramente mais polar correspondente ao produto oxidado, **53a**. No entanto, ao fim de 24 h também era visível na TLC uma base

acastanhada bastante intensa, que se suspeitou ser resultante da decomposição do macrociclo porfirínico. A reação foi purificada por coluna cromatográfica, tendo-se obtido o produto oxidado **53a** com um rendimento de 25%.

Decidiu-se então testar outros agentes oxidantes descritos na literatura que permitissem que a reação de desidrogenação ocorresse com sucesso mas sem conduzir a extensa degradação.

Começou-se pela utilização de dióxido de manganês, MnO_2 (3 equiv.), em CH_2Cl_2 à temperatura ambiente. Ao fim de 24 horas a reação não mostrava sinais de progressão, sendo visível apenas no TLC a mancha correspondente à porfirina de partida **52a**. Aumentou-se a temperatura da reação para refluxo de CH_2Cl_2 e deixou-se a reagir por mais 24 horas, sem que no final deste período de tempo se observasse a formação do derivado de pirazol pretendido. Assim, optou-se por substituir o solvente por tolueno e realizar a reação à temperatura de refluxo deste. Ao fim de 24 horas o controlo por TLC mostrou a presença de uma banda correspondente ao derivado porfirina-pirazol, mas em pequena quantidade. Optou-se por se deixar a reação prosseguir e ao fim de 11 dias deu-se a reação por terminada, tendo-se isolado o produto esperado (**53a**) com um rendimento de 49% e recuperado 32% de pirazolina de partida.

Apesar de o MnO_2 funcionar como agente oxidante levando à obtenção do derivado pretendido sem a ocorrência de degradação, as condições testadas revelaram-se pouco atrativas necessitando de um longo tempo reacional, acompanhado apenas pelo consumo parcial da porfirina de partida.

Procurando-se uma alternativa mais eficaz e com tempos reacionais mais reduzidos, decidiu-se testar a utilização de nitrobenzeno como oxidante, uma vez que este demonstrou ser um bom agente oxidante em reações como, por exemplo, na oxidação do intermediário porfirinogénio a porfirina, na síntese de porfirinas.¹⁸ O nitrobenzeno foi utilizado simultaneamente como agente oxidante e solvente, tendo-se mantido a reação sob agitação e em refluxo por 12 dias. No final deste período de tempo, verificou-se que todo o substrato **52a** foi consumido e a porfirina-pirazol foi obtida quantitativamente. Como o nitrobenzeno mostrou ser um bom oxidante, embora com um longo tempo de reação, decidiu-se testar esta reação sob irradiação de micro-ondas. A mistura reacional foi então submetida à irradiação de micro-ondas com uma potência de 800 W e uma temperatura de

200 °C, no entanto, ao fim de 1 hora não se observou qualquer formação do derivado porfirina-pirazol.

Devido à decomposição observada e/ou aos longos tempos de reação necessários para que a desidrogenação ocorresse com os agentes oxidantes até aqui testados, decidiu-se recorrer a 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona, DDQ, como agente oxidante. A reação de oxidação de **52a** a **53a**, foi realizada em tolueno a refluxo na presença de 10 equivalentes de DDQ e ao fim de 15 horas foi possível verificar por TLC a existência de duas manchas correspondentes ao substrato **52a** e ao produto desejado **53a**, aproximadamente na proporção 1:1. Ao fim deste tempo a reação foi terminada, tendo-se obtido 50% do composto **53a**, e tendo sido recuperado 49% do produto de partida **52a** (Tabela 10, entrada 1). O aumento do tempo de reação leva ao surgimento de produtos de decomposição, revelada pela base carregada que se formou.

Assim, dos agentes de oxidação testados, a DDQ foi aquela que nos permitiu obter uma melhor relação entre o produto desidrogenado e produto de partida recuperado, com um tempo de reação mais adequado e sem degradação significativa. Decidiu-se então estender a utilização da DDQ e as condições encontradas à oxidação dos outros derivados porfirina-4,5-di-hidropirazol **52c-g** (Esquema 36). Os tempos de reação e os rendimentos obtidos encontram-se resumidos na Tabela 10.

Tabela 10. Tempos reacionais e rendimentos obtidos para a preparação dos derivados porfirina-pirazol 53a,c-g por oxidação dos derivados porfirina-4,5-di-hidropirazol 52a,c-g com DDQ.

Entrada	Ar	Tempo (h)	52 Recuperada (%)	53 η (%)
1	a (4-Me)	15	49	50
2	c (4-Cl)	5	2	96
3	d (4-NO₂)	15	28	68
4	e (2-Br-4-F)	15	20	72
5	f (2-Me-3-NO₂)	20	40	54
6	g (2-Me-5-NO₂)	20	3	50

Com base nos resultados descritos na tabela acima, verifica-se que a DDQ também se mostrou eficiente para preparar os outros 4,5-di-hidropirazóis. Os rendimentos variaram entre os 50% e 96%, permitindo de um modo geral recuperar a pirazolina de partida que

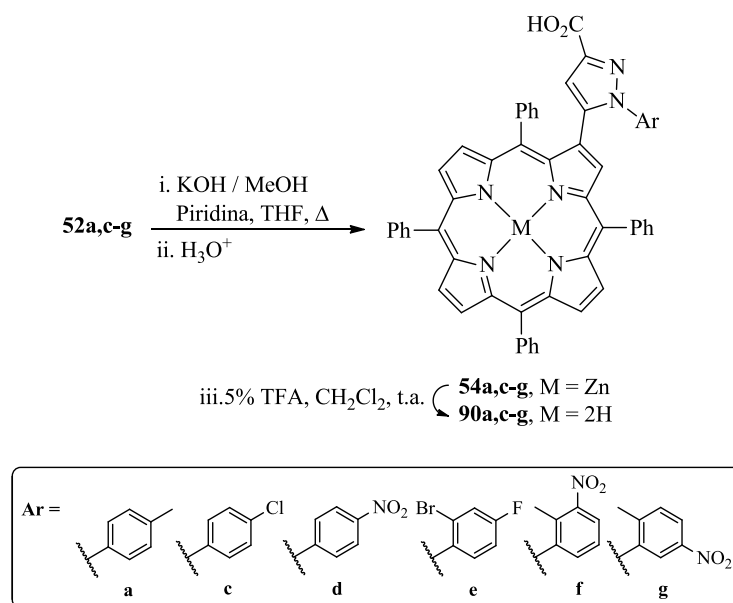
não reagiu. Assim, nas condições selecionadas para a desidrogenação do núcleo pirazolina a formação de produtos secundários ou degradação da mistura reacional são minimizadas com exceção do derivado **52g**.

Pelos resultados obtidos, pode-se concluir que a eficiência do processo de desidrogenação é influenciada pelo padrão de substituição do grupo fenilo na posição 1 do núcleo pirazolínico.

Pode-se conferir que a presença de apenas grupos sacadores de eletrões no anel aromático do núcleo pirazolínico parece favorecer a reação de desidrogenação (Tabela 10, entradas 2, 3 e 4). No entanto, a presença de dois halogéneos ou do grupo fortemente desativante $-\text{NO}_2$ diminui o rendimento do produto de oxidação de 96% para cerca dos 70%. Em relação à presença simultânea de grupos ativante/desativante no anel aromático, verifica-se que a posição relativa dos substituintes do anel embora não influencie significativamente o rendimento do produto de oxidação isolado quando comparados entre si (50% e 54%), parece afetar a sua estabilidade. De facto, no caso do derivado **53g** apenas foi recuperada 3% da porfirina de partida, enquanto na síntese do composto **53f** foi isolada 40% da porfirina precursora. Estes resultados sugerem que o produto **53g** uma vez formado é suscetível a sofrer decomposição. É de referir que o perfil das reações de oxidação dos derivados **52a** e **52f** é análogo. Os valores dos rendimentos dos produtos isolados ($\approx 50\%$) e a quantidade de porfirina recuperada ($\approx 40\%$) são da mesma ordem de grandeza.

Pensando na aplicação destes compostos em PDT e na tentativa de conferir uma maior solubilidade em meio aquoso destes derivados, procedeu-se à hidrólise do grupo éster na posição 3 do núcleo pirazolina a ácido carboxílico, como se encontra descrito no Esquema 37.

O procedimento usado para a hidrólise alcalina do éster foi baseado num método já descrito na literatura para este tipo de reações em macrociclos porfirínicos.²⁵⁵ Este implica a dissolução prévia da porfirina **52a,c-g** numa mistura de piridina/THF, à qual se adiciona uma solução de KOH em metanol. A mistura reacional é deixada em refluxo durante 1 h, seguindo-se o “work-up” com ácido cítrico.²⁵⁶ Após purificação e análise espectroscópica dos produtos isolados da mistura reacional, confirmou-se a formação dos respetivos derivados oxidados **54** cujos rendimentos se encontram resumidos na Tabela 11.



Esquema 37. Hidrólise alcalina dos compostos 52a,c-g.

É importante referir que as condições usadas para a hidrólise do grupo éster surpreendentemente também promoveram a desidrogenação do anel 4,5-di-hidropirazol a pirazol. Este procedimento experimental reúne assim condições para a obtenção do derivado porfirina-pirazol com um grupo ácido carboxílico na posição 3 do anel pirazolínico, num único passo a partir da correspondente pirazolina.

Tabela 11. Rendimentos obtidos da hidrólise alcalina do grupo éster e desidrogenação dos compostos 52a,c-g durante 1h de reação.

Entrada	Ar	Tempo (h)	54 η (%)
1	a (4-Me)	1	86
2	c (4-Cl)		90
3	d (4-NO₂)		84
4	e (2-Br-4-F)		81
5	f (2-Me-3-NO₂)		70
6	g (2-Me-5-NO₂)		68

Nas condições reacionais testadas, os produtos das reações foram obtidos em rendimentos que variaram entre o bom e o muito bom, 68% e 90%. Os derivados com

apenas um substituinte no anel aromático ou dois grupos desativantes, são aqueles que apresentam os rendimentos mais elevados (> 80%).

Os piores resultados foram obtidos para os derivados **54f** (70%) e **54g** (68%), embora neste caso o rendimento, não pareça ser significativamente afetado pela posição relativa do substituinte nitro relativamente ao metilo no anel aromático.

Por fim, foram preparados os derivados **89a,c-g** e **90a,c-g** na forma livre (Figura 32) a partir dos respetivos complexos de zinco(II) **53a,c-g** e **54a,c-g**. Para a realização deste passo de descomplexação dissolveram-se os complexos metálicos em diclorometano e adicionou-se 5% de ácido trifluoroacético, deixando-se a mistura reacional em agitação à temperatura ambiente durante 15 min. Os derivados na forma livre foram obtidos em rendimentos quantitativos.

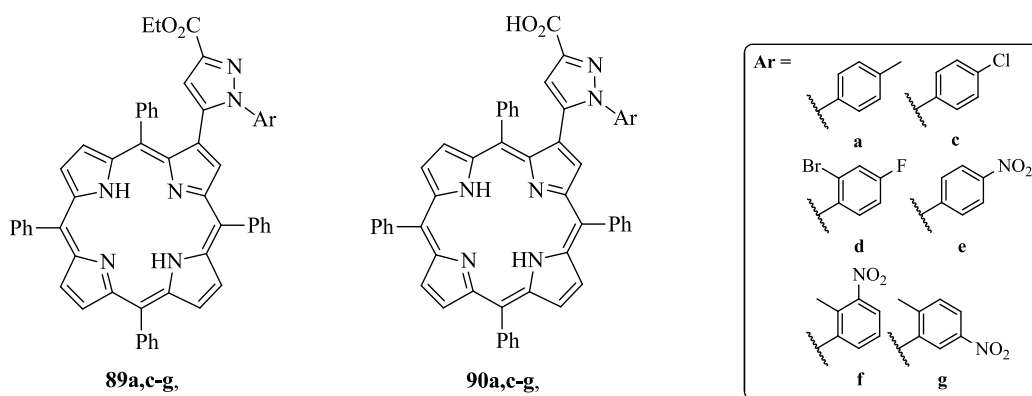


Figura 32. Estruturas dos compostos **89a,c-g** e **90a,c-g** obtidos por descomplexação dos respetivos derivados de Zn(II) **53a,c-g** e **54a,c-g**.

3.4.4 Elucidação estrutural

Todos os compostos obtidos foram caracterizados por espectrometria de massa e espectroscopia de RMN, de ¹H e ¹³C, e técnicas de ressonância magnética nucleares bidimensionais quando necessário (ver caracterização completa na parte experimental).

Os espectros de RMN de ¹H dos derivados porfirínicos derivatizados com núcleos 4,5-di-hidropirazol são muito semelhantes pelo que se apresenta na Figura 33, a título de exemplo, o espectro de RMN de ¹H do derivado **52a**.

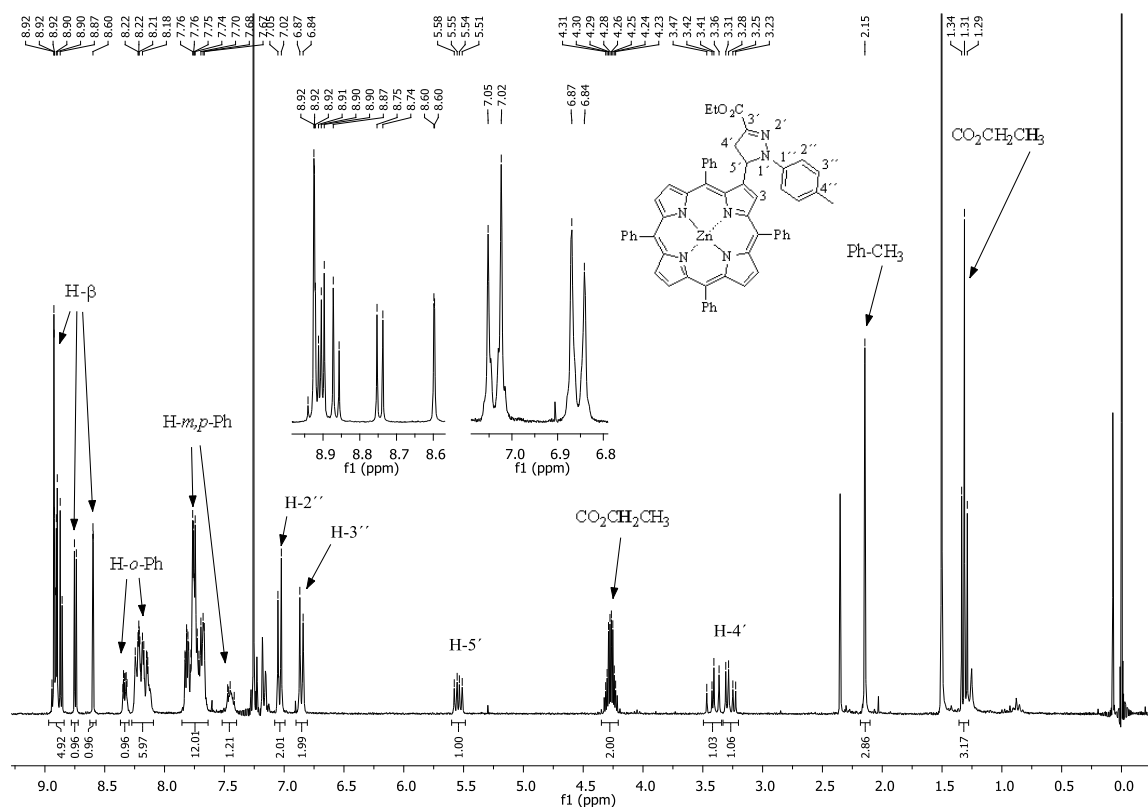


Figura 33. Espectro de RMN de ^1H do derivado **52a** em CDCl_3 .

A análise do espectro de RMN de ^1H dos derivados 4,5-di-hidropirazol **52** revela a presença de sinais característicos da ressonância dos prótons do núcleo pirazolínico e dos prótons do macrociclo porfirínico em regiões distintas. Entre δ 1,10-1,30 ppm surgem os sinais característicos da ressonância dos prótons do grupo $-\text{CH}_3$ do grupo éster na posição 3 do anel pirazolínico. Entre δ 3,00-3,50 ppm surgem os sinais gerados pela ressonância dos dois prótons da posição 4' do 4,5-di-hidropirazol, surgindo com uma multiplicidade de duplo-duplete ou como multiplete dependendo do derivado analisado. O sinal de ressonância do $-\text{CH}_2-$ do grupo éster surge como um multiplete entre δ 4,00-4,50 ppm. A um desvio químico entre δ 5,30 ppm e δ 5,50 ppm surge um duplo-duplete com uma constante de acoplamento de 8,9 Hz, sinal este que corresponde à ressonância do próton ligado ao carbono 5' do anel pirazolínico e ao qual está também ligado o macrociclo porfirínico.

Na zona aromática do espectro de RMN de ^1H surgem os sinais devidos à ressonância dos prótons H- β da porfirimina como sendo os sinais mais desprotegidos do espectro, δ 8,50-9,00 ppm. Entre δ 7,30 ppm e δ 8,40 ppm surgem uma série de sinais, na sua maioria

multipletos, que correspondem à ressonância dos prótons dos anéis aromáticos do núcleo porfirínico sendo que os com maior desvio químico (δ 8,37-7,90 ppm) correspondem aos prótons das posições *orto* e os sinais mais protegidos (δ 7,80-7,35 ppm) aos gerados pela ressonância dos prótons das posições *meta* e *para*.

Por fim, destaca-se ainda na zona aromática, os sinais característicos da ressonância do grupo fenilo da posição 1 do anel pirazolínico. Estes surgem no espectro como um sistema AB para os compostos derivados das iminas de nitrilo geradas a partir dos compostos **76a,b,d**, com desvios químicos entre δ 6,80-7,10 ppm e uma constante de acoplamento de \approx 8,5 Hz. Para os derivados com dois substituintes no anel aromático, os sinais surgem sensivelmente na mesma zona do espectro mas com diferentes multiplicidades, dependendo do padrão de substituição.

No caso do espectro de RMN de ^1H dos derivados forma livre **88a,c-g** surge um novo sinal a aproximadamente δ -2,76 ppm e que corresponde à ressonância dos prótons N-H do interior do macrociclo. É de referir que o restante espectro mantém o mesmo perfil dos correspondentes complexos.

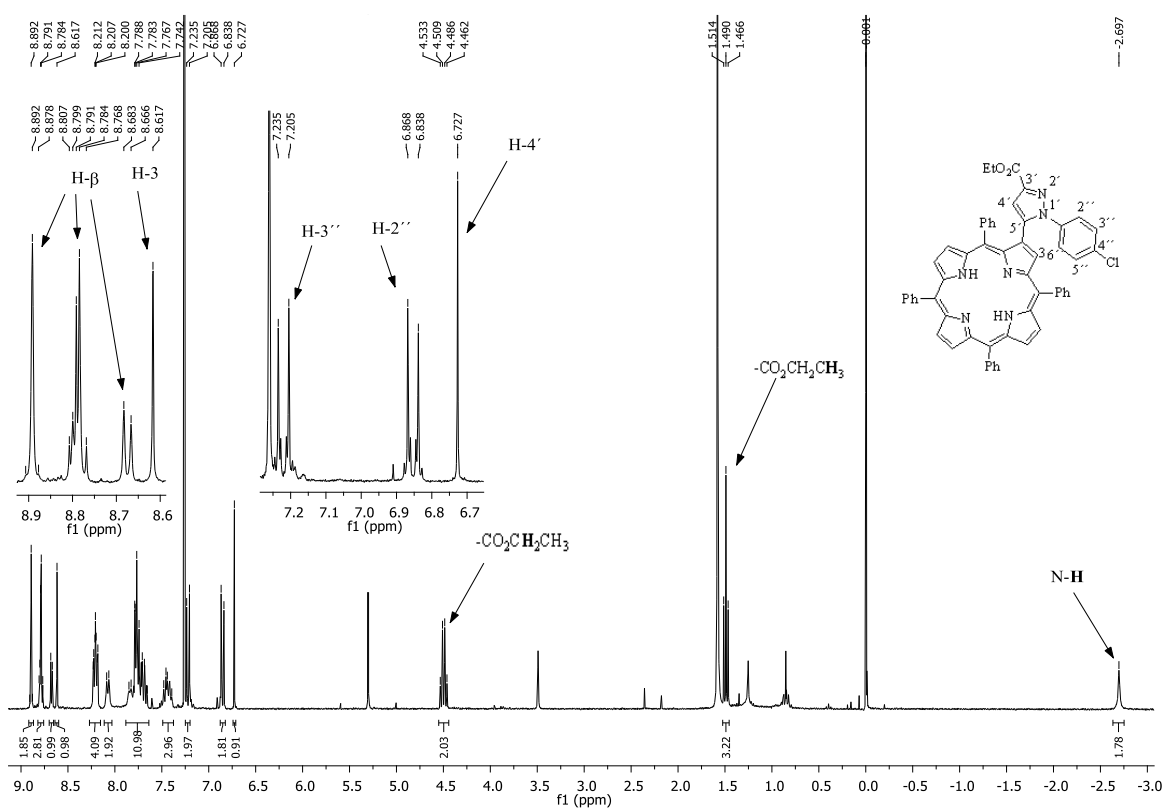


Figura 34. Espectro de RMN de ^1H do derivado **89c** em CDCl_3 .

Quanto aos espectros de RMN de ^1H dos derivados oxidados, pirazóis, estes são, em geral, bastante semelhantes aos espectros de RMN de ^1H dos correspondentes derivados reduzidos apenas com ligeiras alterações nos desvios químicos (ver a título de exemplo a Figura 34 para o derivado **89c**). No entanto, existe entre eles uma diferença fundamental que confirma a desidrogenação do anel 4,5-di-hidropirazol a pirazol. Desaparecem os sinais indicados na Figura 33 como os gerados pela ressonância de H-4' e H-5', surgindo um singlete a $\delta \approx 6,5$ ppm que corresponde à ressonância do próton H-4' do anel pirazolínico (Figura 34). Também neste caso, o sucesso do passo de descomplexação dos compostos **53a,c-g** foi confirmado pela presença do sinal característico da ressonância dos prótons N-H do interior do macrociclo no RMN de próton ($\delta \approx -2,75$ ppm) dos derivados livres **89a,c-g**.

Considerando os espectros de RMN de próton dos derivados com o grupo ácido carboxílico **54a,c-g** e **90a,c-g** as características mais relevantes destes espectros são a presença de um singlete a $\delta \approx 6,5$ ppm característico da ressonância do próton H-4' e a ausência dos sinais de ressonância dos prótons do grupo éster. É de salientar que nos espectros dos derivados na forma livre **90a,c-g** não são observados os sinais típicos da ressonância dos prótons N-H do interior do macrociclo porfirínico. Este facto, fica-se a dever à necessidade de utilizar uma mistura $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ como solvente em sequência da labilidade dos prótons N-H, estes trocam com o deutério proveniente do metanol deuterado. No entanto, a descomplexação por tratamento ácido foi confirmada por espectrometria de massa e pelo espectro de absorção.

As reações de ciclo-adição 1,3-dipolar entre iminas de nitrilo e a Zn(II)-2-vinilTPP aqui estudadas são regioseletivas. De facto, estas reações poderiam ter dado origem a pirazolinas do tipo 1,3,5- ou 1,3,4-trissubstituídos como se mostra na Figura 35, a) e b), respetivamente.

Como a análise de espectros de RMN monodimensionais não permitiu tirar qualquer tipo de conclusão sobre o tipo de regioisómero obtido, teve de se recorrer a técnicas bidimensionais de ressonância magnética nuclear para se obter essa informação. Esperava-se que a análise de técnicas de correlação espectroscópica heteronuclear $^1\text{H}/^{13}\text{C}$, nomeadamente HMBC, permitisse observar a correlação entre o próton identificado como 5' e C-1'' e dos dois prótons H-4' com o carbono do carbonilo do grupo éster no caso de estar na presença do regioisómero representado na Figura 35, a). Ou em alternativa, que

fosse possível observar as correlações entre os dois prótons identificados como H-5' com C-1'' do grupo éster e do próton H-4' com C=O, no caso dos compostos isolados terem a estrutura do regioisômero do tipo 1,3,4-trissubstituído, representado na Figura 35 b). No entanto, os espectros de HMBC revelaram-se ser inconclusivos relativamente ao tipo de regioisômero formado.

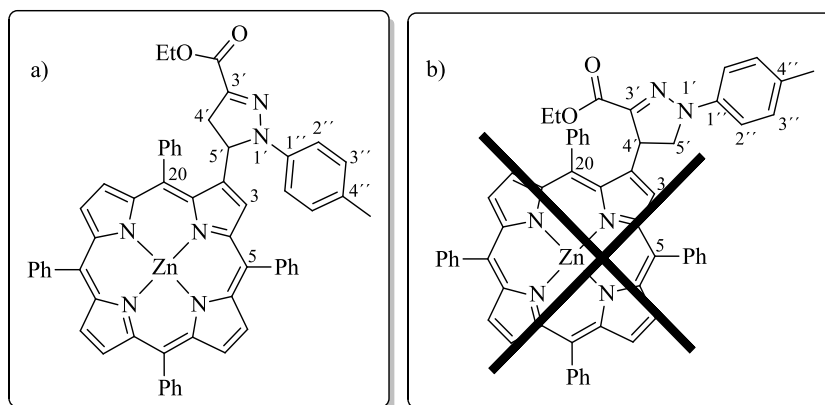


Figura 35. Estrutura dos possíveis regioisômeros formados nas reações de ciclo-adição 1,3-dipolar da imina de nitrilo 49a com a porfirina 51c.

O recurso a experiências de efeito nuclear de Overhauser (NOE) bidimensional demonstrou a presença do macrociclo porfirínico ligado ao C-5' do anel pirazolínico. Estas correlações foram observadas após uma análise cuidada do espectro de NOESY do composto **52a** (Figura 36). Dos estudos efetuados destacam-se, em particular, as correlações de NOE entre os prótons H-5' e H-2'', H-4'_{cis},²⁵⁷ e H-*o*-Ph da posição 20 do macrociclo porfirínico. As correlações observadas entre H-2'' e H-3 e H-*o*-Ph da posição *meso* 5 também sustentam esta regioquímica.

Por analogia dos desvios químicos apresentados pela ressonância dos prótons nos espectros de RMN de ¹H dos restantes derivados do tipo pirazolina **52c-g** e das respetivas formas livres **88a,c-g**, pode-se deduzir que todos os compostos obtidos apresentam um núcleo pirazolínico do tipo 1,3,5-trissubstituído. Como os derivados **53** e **54** são preparados a partir da respetiva pirazolina **52**, deduz-se que estes também possuam um padrão de substituição do tipo 1,3,5-, assim como as suas formas livres. Outros autores, isolaram também apenas o regioisômero 1,3,5-dissubstituído quando a reação ocorre na presença de alcenos terminais, tendo sido obtido uma mistura de regioisômeros quando foram usados *trans*-olefinas como dipolarófilos.²⁵⁸

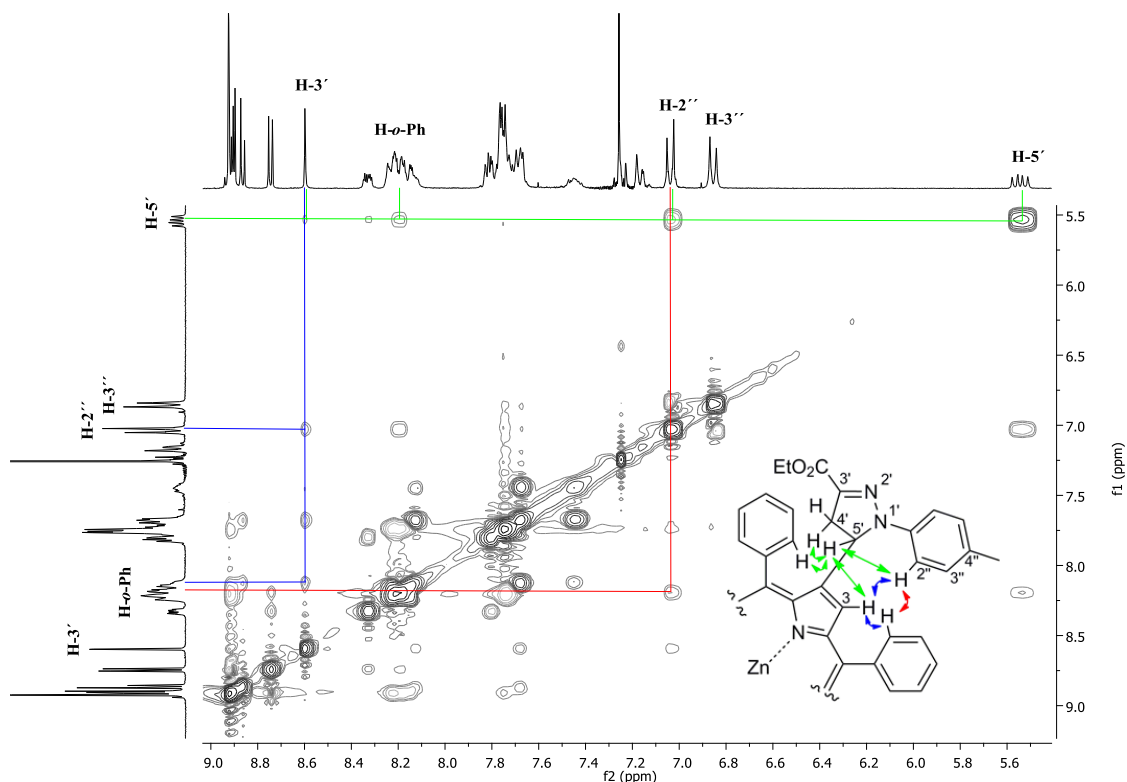


Figura 36. Correlações mais significantes no espectro de NOESY do composto **52a**.

A estrutura proposta para o derivado 4,5-di-hidropirazol **52a** foi confirmada por cristalografia de raios-X de cristal único, Figura 37. Através desta técnica foi possível observar que o núcleo pirazolínico formado se encontra fora do plano do macrociclo porfirínico. Este facto, corrobora a tese apresentada no ponto **3.3.1** de que os baixos rendimentos observados na síntese das clorinas descritas nesse mesmo ponto, se ficam a dever a impedimentos esteroquímicos que dificultam a aproximação da imina de nitrilo à porfirimina **48**.

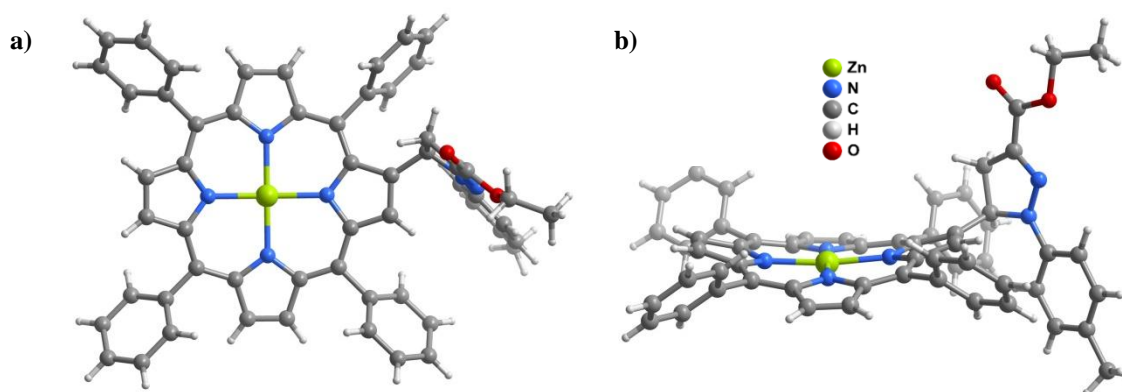


Figura 37. Estrutura obtida por cristalografia de raios-X do composto **52a**.

3.4.5 Estudos fotofísicos

De modo a inferir a viabilidade de uma potencial aplicação em terapia fotodinâmica (PDT) dos compostos preparados nos pontos **3.4.2** e **3.4.3**, foram estudados vários parâmetros fotofísicos, nomeadamente, o rendimento quântico de fluorescência e rendimento quântico de oxigénio singlete. Os estudos das propriedades fotofísicas dos compostos descritos foram efetuados por membros do grupo de fotobiofísica liderado pela Prof. Beate Röder da Universidade de Humboldt, Berlim.

Os estudos foram realizados em DMF para se poder comparar a influência dos diferentes substituintes nos vários parâmetros fotofísicos dos compostos. Foram assim registados os espectros de absorção e emissão de todos os compostos, e determinado o rendimento quântico de fluorescência (Φ_{Flu}) e o rendimento quântico de oxigénio singlete (Φ_{Δ}), seguindo os procedimentos já descritos pelo próprio grupo.²⁵⁹

Na Figura 38 são apresentados os espectros de absorção e emissão dos compostos **52c** e **88c** como representativos dos compostos estudados. Na mesma figura, são também apresentados os espectros da Zn(II)-TPP e TPP para fins comparativos.

Os espectros de absorção dos compostos preparados são típicos de *meso*-tetra-arilporfirinas, quer na sua forma livre quer complexadas com metais. Estes são dominados pela banda *Soret* com absorção máxima a um comprimento de onda compreendido entre 419 nm e 424 nm. O número de bandas Q na zona entre os 500nm e 650 nm é dependente do facto dos derivados estarem na sua forma livre (4 bandas Q) ou complexada (2 bandas Q), Figura 38.

Todas as bandas de transição sofrem um ligeiro desvio batocrómico de 2-5 nm em comparação com a Zn(II)-TPP e TPP. Em geral, o primeiro modo vibracional da fluorescência é ligeiramente mais pronunciado, com bandas de emissão aproximadamente a 610 nm e 661 nm para os complexos de Zn(II) e a 657 nm e 720 nm para os derivados na forma de base livre.

Foi verificado que a influência que os vários substituintes do núcleo pirazolínico têm na deslocalização do sistema- π do macrociclo é muito baixa. Foram observadas somente pequenas diferenças nos espectros de absorção e de emissão dos compostos estudados, diferindo também apenas ligeiramente dos espectros da TPP e Zn(II)-TPP, utilizadas como referência.

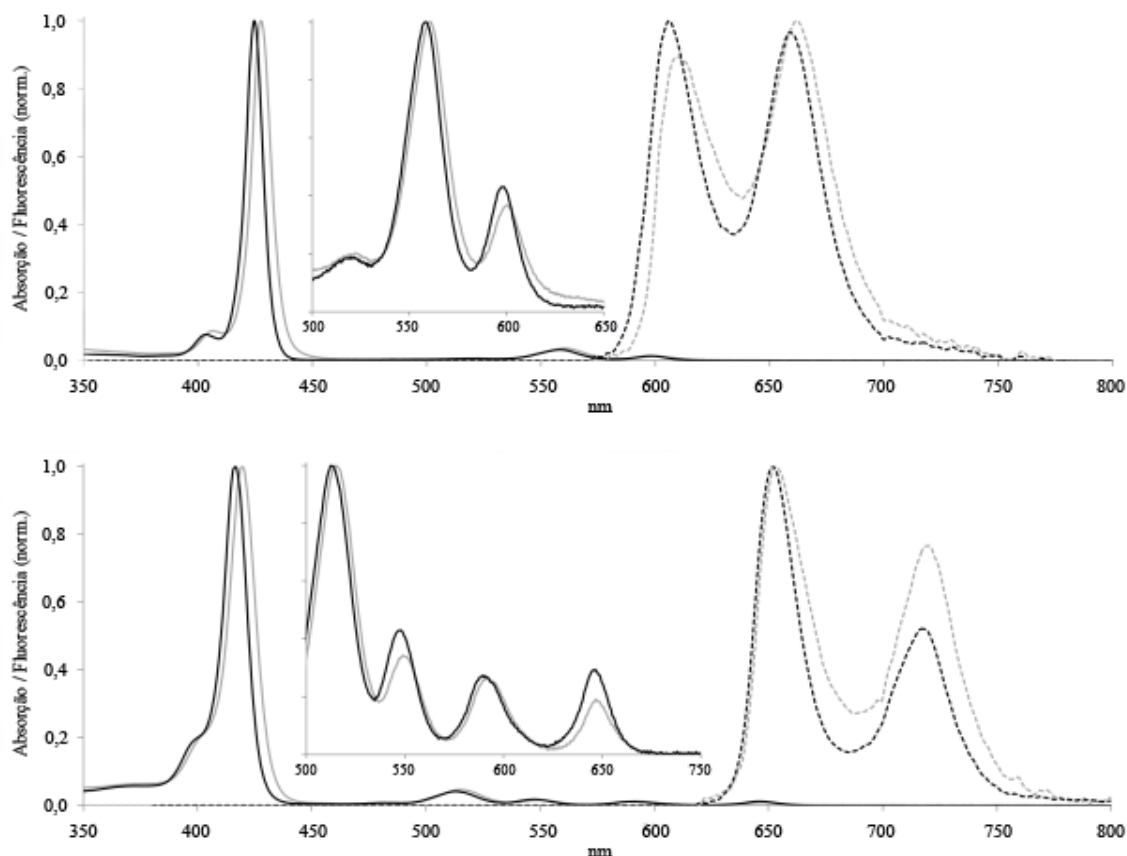


Figura 38. Espectros de absorção (sólido) e emissão (tracejado) normalizados, representativos dos complexos de Zn(II), **52c** em DMF (em cima), e dos derivado livres, **88c** em DMF (em baixo), ambos a cinzento. A preto estão representados os respetivos espectros da Zn(II)-TPP e TPP. ($\lambda_{\text{exc}} = 555 \text{ nm}$)

Apesar de, em geral, a influência dos substituintes ser mínima nos espectros de absorção e emissão, o mesmo não se verifica nos valores obtidos para os rendimentos quânticos de fluorescência determinados. Os complexos metálicos de Zn(II) apresentam valores de Φ_{Flu} entre 2% e 6% (Figura 39). Verifica-se que os compostos derivados das iminas de nitrilo com o padrão de substituição no anel aromático 2-Me-5-NO₂ (**52g**, **53g** e **54g**) são aqueles que apresentam valores mais baixos de rendimentos quânticos de fluorescência. Enquanto os derivados com os substituintes 4-Me e 2-Br-4-F são os que apresentam valores mais elevados do mesmo parâmetro.

Os derivados na forma livre **88**, **89** e **90** apresentam valores de rendimento quântico de fluorescência mais elevados. Para os derivados atrás referidos os valores de Φ_{Flu} variam entre 8% e 13% com uma incerteza de $\pm 1\%$. A diferença de rendimento quântico de fluorescência entre os derivados do tipo pirazolina **88** e pirazol com um grupo ácido carboxílico **90** é menor que entre os respetivos complexos de Zn(II), variando entre 11% e

13%. O derivado **90a** apresenta um valor de rendimento quântico de fluorescência excepcionalmente baixo (8%) dentro da série de derivados na forma livre, sendo responsável pela maior dispersão de valores apresentada pelos derivados do tipo **90**.

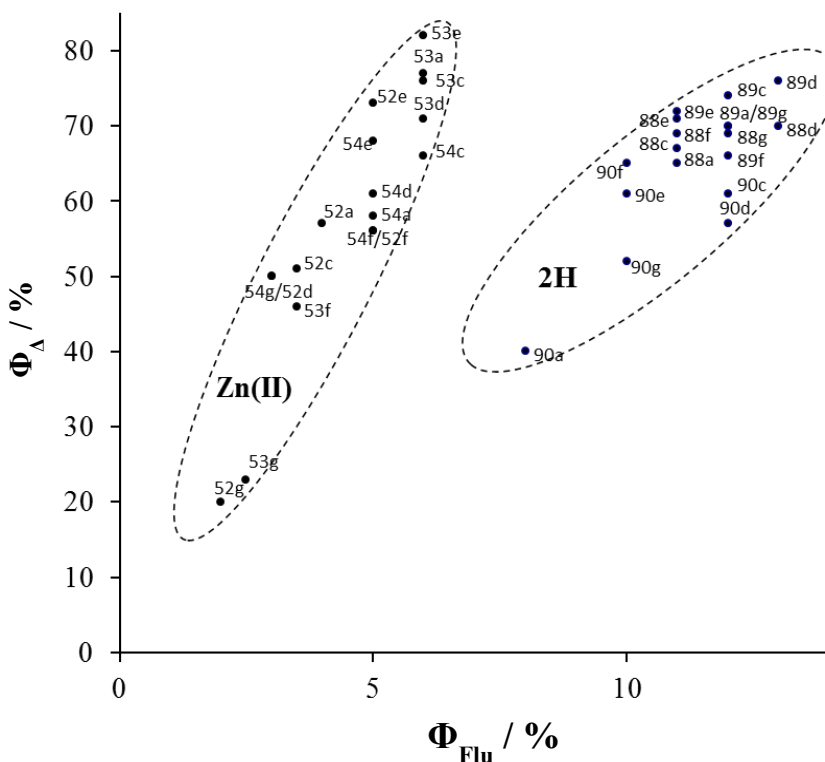


Figura 39. Rendimento quântico de oxigénio singlete, Φ_{Δ} , versus rendimento quântico de fluorescência, Φ_{Flu} , dos compostos em estudo (DMF).

A maioria dos compostos estudados apresenta um elevado rendimento quântico de oxigénio singlete. Pode-se observar uma correlação linear entre os rendimentos quânticos de fluorescência e de oxigénio singlete, especialmente para os complexos de zinco(II) (Figura 39). Estes apresentam valores de rendimento quântico de oxigénio singlete entre 20% (**52g**) e 82% (**53e**), com um grau de incerteza de $\pm 5\%$. Os derivados livres em estudo, não apresentaram uma variação de rendimento quântico de oxigénio singlete tão elevado, variando o seu valor entre 57% e 76%. As exceções foram os compostos **90a** (40%) e **90g** (52%) (Figura 39). Usando como referência a TPP, que é considerada um bom gerador de oxigénio singlete com um valor de rendimento quântico de oxigénio singlete de 62% em DMF,²⁶⁰ pode-se constatar que muitos dos compostos estudados

apresentam um valor de Φ_{Δ} superior, nomeadamente, nas séries correspondentes aos derivados na forma de base livre.

A correlação linear observada entre o rendimento quântico de fluorescência e o rendimento quântico de oxigénio singleto com todos os compostos estudados mostra que, as constantes de velocidade destes compostos que descrevem transições do estado singleto para o estado tripleto e, posteriormente, para o estado singleto, são bastante semelhantes entre todos os complexos de Zn(II) e entre os derivados porfirínicos livres.

A maioria dos substituintes não influencia o sistema eletrónico π do macrociclo porfirínico e, como a estrutura de raio-X demonstra (ver Figura 37), o anel pirazolínico encontra-se perpendicular relativamente ao plano da porfirina. Este facto, confirma a pouca influência que os substituintes têm nas propriedades fotofísicas dos compostos em estudo, a qual é também refletida na semelhança entre os vários espectros de absorção e emissão dos derivados pirazolínicos entre si e com os mesmos espectros da TPP e Zn(II)TPP. No entanto, no caso dos compostos **52d** e **52f** o padrão de substituição no anel aromático na posição 1 do macrociclo porfirínico, resulta em alterações significativas nos rendimentos quânticos de fluorescência e de oxigénio singleto. É muito provável que estes compostos tenham tendência a agregar, sendo esta tendência muito mais forte no caso dos complexos de Zn(II). Contudo, devido à baixa gama de concentrações das soluções preparadas, na ordem dos μM , os monómeros restantes não serão afetados pela existência de agregados nem a sua interação com o oxigénio molecular.

3.4.6 Conclusão

As reações aqui descritas, permitem concluir que o (2-vinil-tetrafenilporfirinato)zinco(II) é um bom dipolarófilo para participar em reações de cicloadição 1,3-dipolar com iminas de nitrilo geradas “*in situ*” a partir de hidrazono-2-bromoglixilatos de etilo na presença de K_2CO_3 em tolueno a refluxo. Nestas condições reacionais, o produto maioritário da reação é um derivado porfirínico substituído em posição 2 com um núcleo 4,5-di-hidropirazol **52**, sendo ainda possível em alguns casos isolar o derivado porfirina-pirazol.

Os derivados porfirina-4,5-di-hidropirazol **52**, foram convertidos nos derivados porfirina pirazol **53a,c-g** por oxidação com DDQ em rendimentos que variaram entre o moderado e o muito bom (50-96%).

A hidrólise dos derivados porfirínicos **52a,c-g** permitiu preparar eficientemente, com rendimentos superiores a 68%, os derivados porfirina-pirazol **54a,c-g** com um grupo ácido carboxílico, num único passo.

A influência que os substituintes presentes no anel pirazolínico, têm nas propriedades fotofísicas dos compostos em estudo é limitada à modulação da tendência que estes compostos apresentam para a formação de agregados. A maioria dos compostos estudados apresenta elevados valores de rendimento quântico de geração de oxigénio singlete. Portanto, os compostos que apresentem agregação reduzida e elevado rendimento quântico de oxigénio singlete, torna os derivados com estas propriedades interessantes para uma potencial aplicação como fotossensibilizadores em PDT.

3.5 Secção Experimental

3.5.1 Anotações gerais[‡]

O tetra-hidrofurano foi seco por aquecimento a refluxo sobre sódio metálico na presença de benzofenona, até atingir uma coloração azul, e destilado em seguida.

O tolueno encontrava-se acondicionado em fio de sódio.

As separações em cromatografia preparativa de camada fina foram efetuadas em placas de vidro (20 x 20 cm), previamente revestidas com uma camada de sílica gel 60 (Merck), com uma espessura de 0,5 mm, e ativadas na estufa a 100 °C durante 8 horas.

Os assinalamentos inequívocos das ressonâncias dos prótons e dos carbonos foram efetuados por recurso a técnicas bidimensionais de HSQC e HMBC e em alguns casos também às técnicas de COSY e NOESY. A estereoquímica de alguns compostos foi estabelecida com recurso à técnica de NOESY.

Os espectros de HRMS adquiridos pela técnica ESI foram efetuados num espectrómetro VG AutoSpec Q (Universidade de Vigo).

[‡] É de referir que neste ponto só estão descritas as indicações referentes à parte experimental que não se encontram no mesmo ponto do capítulo anterior, **2.5.1**.

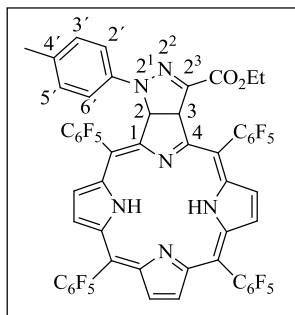
Os pontos de fusão foram medidos num aparelho Buchi Melting Point B-540.

Os espectros de fluorescência dos compostos estudados foram medidos em células óticas de quartzo de 1 x 1 cm, usando uma combinação de lâmpada de Xenon (XBO 150) e um monocromador (Lot-Oriel, bandwidth 10 nm) para a excitação e um policromador, com uma matriz CCD, como sistema de detecção (Lot-Oriel, Instaspec IV).²⁶¹ Como referência para as medições do rendimento de fluorescência quântico, Φ_{Flu} , foi usada a *meso*-tetrafenilporfirina (TPP) em tolueno ($\Phi_{\text{Flu}} = 0,11$) ou em DMF ($\Phi_{\text{Flu}} = 0,12$).²³³ O rendimento quântico de oxigénio singlete foi medido de através do decaimento de luminescência a 1270 nm. Os testes de rendimento quântico de oxigénio singlete e de rendimento quântico de fluorescência foram realizados na Universidade de Humboldt, no grupo de fotobiofísica da Professora Beate Röder. Os hidrazono-2-bromoglioxalato de etilo **76a-g** foram preparados de acordo com os procedimentos descritos na literatura²⁶² e fornecidos pelo grupo do Professor E. M. Rakib.

3.5.2 Procedimento geral para a síntese dos ciclo-adutos 50a-c

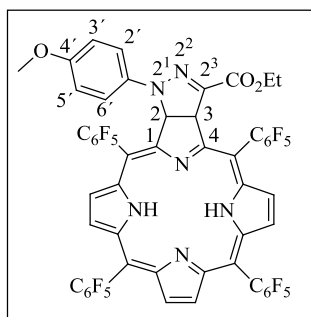
A uma solução da porfirina **48** (20,0 mg, 0,02 mmol) em solvente seco (2,0 mL) adicionou-se o respetivo hidrazono-2-bromoglioxalato de etilo **76** (5,0 equiv., 0,1 mmol) e base (6,0 equiv., 0,12 mmol), sob atmosfera de nitrogénio. A mistura reacional foi aquecida num banho de óleo por 18 horas à temperatura indicada na tabela 1. A adição de hidrazono-2-bromoglioxalato de etilo (5,0 equiv.) foi repetida 4 vezes, a cada 3 horas. Depois da última adição, a mistura reacional ficou em agitação por mais 6 horas à temperatura estabelecida. No final da reação, a mistura reacional foi arrefecida até à temperatura ambiente, o solvente evaporado a pressão reduzida e a clorina esperada foi isolada por recurso a cromatografia em coluna em sílica gel, usando como eluente uma mistura tolueno/acetato de etilo 1:1. As clorinas **50a-c** apresentam um R_f inferior à porfirina de partida **48**. As várias condições experimentais testadas e os rendimentos obtidos encontram-se indicados na Tabela 6.

2³-Etoxicarbonil-2¹-(*p*-tolil)-5,10,15,20-tetraquis(pentafluorofenil)-2,3-di-hidro-pirazolo[3,4-*b*]porfirina, 50a.



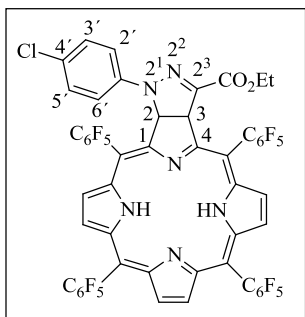
P. f. > 300 °C. **RMN de ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,71 (1H, d, *J* = 4,8 Hz, H-β), 8,65 (1H, d, *J* = 5,1 Hz, H-β), 8,53-8,41 (3H, m, H-β), 8,26 (1H, d, *J* = 4,8 Hz, H-β), 7,67 (1H, d, *J* = 9,1 Hz, H-2), 7,13 (2H, AB, *J* = 8,4, H-2'',6''), 7,06 (2H, AB, *J* = 8,4, H-3'',5''), 6,57 (1H, d, *J* = 9,1 Hz, H-3), 4,05-3,94 (2H, m, CH₂CH₃), 2,41 (3H, s, CH₃), 1,06 (3H, t, *J* = 7,1 Hz, CH₂CH₃), -1,66 (2H, s, NH) ppm. **RMN de ¹³C** (75 MHz, CDCl₃): δ 162,6, 161,9, 159,9, 153,3, 153,0, 143,1, 141,7, 140,5, 140,1, 135,5, 135,4, 134,6, 132,8, 132,7, 129,5, 128,1, 127,8, 125,1, 125,0, 118,5, 106,7, 106,2, 99,0, 97,7, 77,6 (C-2), 61,5 (CH₂CH₃), 60,5 (C-3), 20,7 (CH₃), 13,8 (CH₂CH₃) ppm. **UV-vis** (CHCl₃): λ_{máx} (log ε) 408,0 (3,99), 505,0 (2,93), 535,0 (2,52), 603,0 (2,41), 657,0 (3,25) nm. **MS** (MALDI): *m/z* 1179 [M+H]⁺. **HRMS-ESI(+)**: *m/z* calculado para C₅₅H₂₂F₂₀N₆O₂ [M+H]⁺ 1179,1558, obtido 1179,1607.

2³-Etoxicarbonil-2¹-(4-metoxifenil)-5,10,15,20-tetraquis(pentafluorofenil)-2,3-di-hidro-pirazolo[3,4-*b*]porfirina, 50b.



P. f. > 300 °C. **RMN de ¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ 8,71 (1H, d, *J* = 4,8 Hz, H-β), 8,66 (1H, d, *J* = 4,8 Hz, H-β), 8,49 (2H, s, H-β), 8,42 (1H, d, *J* = 4,8 Hz, H-β), 8,29 (1H, d, *J* = 4,8 Hz, H-β), 7,47 (1H, d, *J* = 9,0 Hz, H-2), 6,98 (2H, AB, *J* = 8,9 Hz, H-3'',5''), 6,79 (2H, AB, *J* = 8,9 Hz, H-2'',6''), 6,61 (1H, d, *J* = 9,0 Hz, H-3'',6''), 4,11-4,05 (2H, m, CH₂CH₃), 3,85 (3H, s, OCH₃), 0,89 (3H, t, *J* = 8,3 Hz, CH₂CH₃), -1,66 (2H, s, NH). **RMN de ¹³C** (75 MHz, CDCl₃): δ 162,0, 161,4, 160,8, 157,7, 153,2, 142,4, 140,4, 140,1, 137,6, 135,53, 135,45, 132,8, 128,0, 127,9, 125,2, 124,9, 122,6, 114,2, 106,53, 106,47, 99,6, 98,7, 79,9 (C-2), 61,5 (CH₂CH₃), 60,8 (C-3), 55,6 (OCH₃), 13,9 (CH₂CH₃) ppm. **UV-vis** (CHCl₃): λ_{máx} (log ε) 408,0 (5,11), 506,0 (4,06), 534,0 (3,68), 603,0 (3,54), 654,0 (4,35) nm. **MS** (MALDI): *m/z* 1195 [M+H]⁺. **HRMS-ESI(+)**: *m/z* calculado para C₅₅H₂₂F₂₀N₆O₃ [M+H]⁺ 1195,1507, obtido 1195,1522.

2¹-(4-Clorofenil)-2³-etoxicarbonil-5,10,15,20-tetraquis(pentafluorofenil)-2,3-di-hidropirazolo[3,4-*b*]porfirina, 50c.



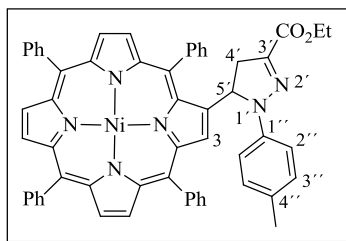
P. f. > 300 °C. **RMN de ¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ 8,70 (1H, d, *J* = 4,9 Hz, H-β), 8,65 (1H, d, *J* = 5,0 Hz, H-β), 8,50-8,44 (3H, m, H-β), 8,24 (1H, d, *J* = 5,0 Hz, H-β), 7,66 (1H, d, *J* = 8,9 Hz, H-2), 7,31 (2H, AB, *J* = 8,5 Hz, H-3'',5''), 7,14 (2H, AB, *J* = 8,5 Hz, H-2'',6''), 6,52 (1H, d, *J* = 8,9 Hz, H-3), 3,99-3,91 (2H, m, CH₂CH₃), 1,01 (3H, t, *J* = 7,1 Hz, CH₂CH₃), -1,67 (2H, m, NH) ppm. **UV-vis** (CHCl₃) λ_{máx} (log ε): 408,0 (5,11), 509,0 (4,06), 535,0 (3,68), 602,0 (3,54), 657,0 (4,35) nm. **MS** (MALDI): *m/z* 1199 [M+H]⁺. **HRMS-ESI(+)**: *m/z* calculado para C₅₄H₁₉ClF₂₀N₆O₂ [M+H]⁺ 1199,1011, obtido 1199,1058.

3.5.3 Reações de ciclo-adição 1,3-dipolar entre derivados da 2-vinil-5,10,15,20-tetrafenilporfirina e iminas de nitrilo.

Procedimento geral:

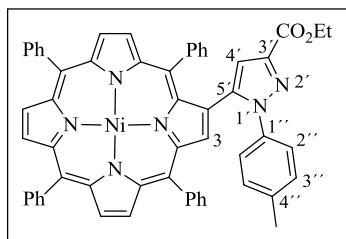
A uma solução de 2-vinil-TPP **51a-d** (25,0 mg) em tolueno seco (1,0 mL) adicionou-se o respetivo hidrazono-2-bromoglixalato de etilo **76** (5,0 equiv.) e K₂CO₃ (6,0 equiv.). Em seguida, refluxou-se a mistura reacional sob agitação em atmosfera de nitrogénio por 24 horas. Findo este tempo deixou-se arrefecer a mistura reacional até à temperatura ambiente, diluiu-se em CH₂Cl₂ (≈ 5,0 mL), colocou-se numa ampola de decantação e lavou-se com H₂O destilada. A fase orgânica foi extraída com CH₂Cl₂, separada, seca com Na₂SO₄ anidro e o solvente evaporado a pressão reduzida. O resíduo foi purificado por recurso a cromatografia em coluna em sílica gel, usando como eluente primeiro tolueno e depois uma mistura tolueno/CH₂Cl₂ (1:1). Foram isoladas três frações, a menos polar que corresponde ao derivado **51a-d** de partida e duas frações mais polares que correspondem por ordem crescente de polaridade ao derivado porfirina-4,5-di-hidropirazol e derivado porfirina-pirazol.

[2-(3-Etoxicarbonil-1-(*p*-tolil)-4,5-di-hidro-1*H*-pirazol-5-il)-5,10,15,20-tetrafenilporfirinato]níquel(II), 84a.



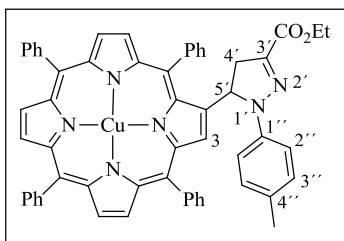
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 8,76-8,66 (5H, m, H- β), 8,54 (1H, d, J = 5,0 Hz, H- β), 8,37 (1H, s, H-3), 8,31 (1H, d, J = 7,6 Hz, H-Ph), 8,05-7,94 (4H, m, H-Ph) 7,80-7,55 (13H, m, H-Ph), 7,46 (2H, t, J = 7,2 Hz, H-Ph), 7,05 e 6,98 (4H, AB, J = 8,8 Hz, H-2'',6'' e H-3'',5''), 5,36 (1H, dd, J = 6,3 e 12,9 Hz, H-5'), 4,28-4,17 (2H, m, CH_2CH_3), 3,31 (1H, dd, J = 12,9 e 17,9 Hz, H-4' *cis*), 3,14 (1H, dd, J = 6,3 e 17,9 Hz, H-4' *trans*), 2,25 (3H, s, CH_3), 1,27 (3H, t, J = 7,1 Hz, CH_2CH_3) ppm. **RMN de ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3): δ = 162,9, 144,7, 143,0, 142,9, 142,8, 142,7, 142,53, 142,46, 140,5, 140,3, 140,1, 140,0, 137,3, 136,9, 134,2, 133,7, 133,5, 132,9, 132,8, 132,6, 132,5, 132,3, 132,1, 130,3, 129,4, 129,0, 127,84, 127,80, 127,75, 127,4, 126,97, 126,95, 119,3, 119,2, 119,0, 117,3, 115,0, 61,5, 61,0, 42,9, 20,6, 14,3 ppm. **UV-vis** (CHCl_3): $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 418,0 (5,18), 535,0 (4,18), 567,0 (3,63) nm. **MS** (MALDI): m/z 900,2 $[\text{M}]^+$. **HRMS-ESI(+)**: m/z calculado para $\text{C}_{57}\text{H}_{42}\text{N}_6\text{NiO}_2$ $[\text{M}]^+$ 900,2718, obtido 900,2708.

[2-(3-Etoxicarbonil-1-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-5-il)-5,10,15,20-tetrafenilporfirinato]níquel(II), 85a.



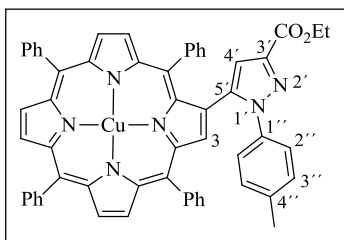
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 8,76-8,70 (4H, m, H- β), 8,62 (1H, d, J = 5,0 Hz, H- β), 8,57 (1H, s, H-3), 8,49 (1H, d, J = 5,0 Hz, H- β), 8,02-7,96 (4H, m, H-Ph), 7,85 (2H, d, J = 8,2 Hz, H-Ph), 7,74-7,56 (11H, m, H-Ph), 7,40-7,33 (3H, m, H-Ph), 7,14 e 6,79 (AB, 4H, J = 8,4 Hz, H-2'',6'' e H-3'',5''), 6,60 (1H, s, H-4'), 4,46 (2H, q, J = 7,1 Hz, CH_2CH_3), 2,12 (1H, s, CH_3), 1,46 (3H, t, J = 7,1 Hz, CH_2CH_3) ppm. **RMN de ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3): δ = 163,0, 143,8, 143,3, 143,1, 142,3, 140,4, 140,2, 140,0, 138,9, 138,5, 137,1, 137,0, 133,8, 133,7, 133,3, 133,0, 132,6, 132,5, 131,8, 128,9, 127,8, 127,0, 126,9, 126,4, 124,2, 119,3, 119,2, 119,0, 113,1, 60,8, 20,8, 14,5 ppm. **UV-vis** (CHCl_3): $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 421,0 (5,02), 534,5 (4,06), 568,5 (3,54) nm. **MS** (MALDI): m/z 898,2 $[\text{M}]^+$. **HRMS-ESI(+)**: m/z calculado para $\text{C}_{57}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{NiO}_2$ $[\text{M}]^+$ 898,2561, obtido 898,2552.

[2-(3-Etoxicarbonil-1-(*p*-tolil)-4,5-di-hidro-1*H*-pirazol-5-il)-5,10,15,20-tetrafenilporfirinato]cobre(II), 86a.



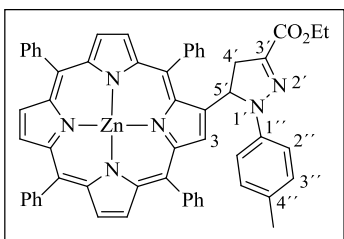
UV-vis (CHCl_3): $\lambda_{\text{máx}}$ ($\log \epsilon$) 419,0 (5,20), 542,5 (4,28), 577,0 (3,45) nm. **MS** (MALDI): m/z 905,2 $[\text{M}]^+$. **HRMS-ESI(+)**: m/z calculado para $\text{C}_{57}\text{H}_{42}\text{N}_6\text{CuO}_2$ $[\text{M}]^+$ 905,2659, obtido 905,2658.

[2-(3-Etoxicarbonil-1-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-5-il)-5,10,15,20-tetrafenilporfirinato]cobre(II), 87a.



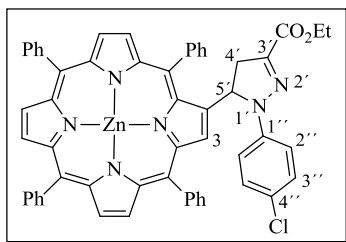
UV-vis (CHCl_3): $\lambda_{\text{máx}}$ ($\log \epsilon$) 419,0 (5,13), 533,5 (4,19), 568,0 (3,56) nm. **MS** (MALDI): m/z 903,2 $[\text{M}]^+$. **HRMS-ESI(+)**: m/z calculado para $\text{C}_{57}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{CuO}_2$ $[\text{M}]^+$ 903,2659, obtido 903,2652.

[2-(3-Etoxicarbonil-1-(*p*-tolil)-4,5-di-hidro-1*H*-pirazol-5-il)-5,10,15,20-tetrafenilporfirinato]zinco(II), 52a.



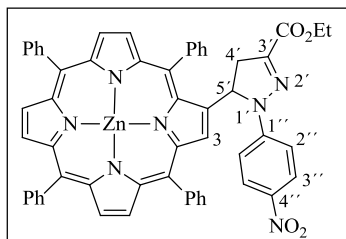
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 8,92-8,86 (5H, m, H- β), 8,75 (1H, d, J = 4,8 Hz, H- β), 8,59 (1H, d, J = 5,0 Hz, H- β), 8,34-8,14 (7H, m, H-Ph), 7,83-7,67 (12H, m, H-Ph), 7,49-7,41 (1H, m, H-Ph), 7,04 e 6,85 (4H, AB, J = 8,7 Hz, H-2'',6'' e H-3'',5''), 5,54 (1H, dd, J = 7,0 e 12,9 Hz, H-5'), 4,32-4,23 (2H, m, CH_2CH_3), 3,41 (1H, dd, J = 12,9 e 17,9 Hz, H-4'_{cis}), 3,26 (1H, dd, J = 7,0, 17,9 Hz, H-4'_{trans}), 2,15 (3H, s, CH_3), 1,31 (3H, t, J = 7,1 Hz, CH_2CH_3) ppm. **RMN de ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3): δ = 163,0, 150,8, 150,6, 150,4, 150,4, 150,1, 148,1, 144,9, 144,8, 142,9, 142,6, 142,1, 140,2, 136,7, 134,9, 134,7, 134,45, 134,40, 134,1, 133,0, 132,8, 132,33, 132,28, 132,2, 132,1, 131,7, 130,2, 129,2, 129,0, 128,8, 128,2, 127,6, 127,3, 127,1, 126,6, 125,3, 121,7, 121,3, 121,1, 120,1, 115,1, 61,8, 62,0, 43,0, 20,5, 14,4 ppm. **UV-vis** (CHCl_3): $\lambda_{\text{máx}}$ ($\log \epsilon$) 427,0 (5,42), 560,0 (4,33), 599,0 (3,92) nm. **MS** (MALDI): m/z 906,2 $[\text{M}]^+$. **HRMS-ESI(+)**: m/z calculado para $\text{C}_{57}\text{H}_{42}\text{N}_6\text{O}_2\text{Zn}$ $[\text{M}]^+$ 906,2661, obtido 906,2657.

[2-(1-(4-Clorofenil)-3-etoxicarbonil-4,5-di-hidro-1H-pirazol-5-il)-5,10,15,20-tetrafenilporfirinato]zinco(II), 52c.



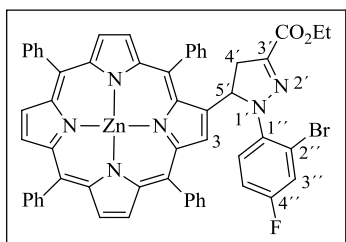
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 8,93-8,86 (5H, m, H- β), 8,74 (1H, d, J = 4,8 Hz, H- β), 8,53 (1H, s, H-3), 8,35 (1H, d, J = 7,2 Hz, H-Ph), 8,24-8,09 (6H, m, H-Ph), 7,84-7,67 (12H, m, H-Ph), 7,49-7,41 (1H, m, H-Ph), 7,05 (4H, AB, J = 9,2 Hz, H-2'',6'' e H-3'',5''), 5,52 (1H, dd, J = 6,8 e 12,8 Hz, H-5'), 4,32-4,23 (2H, m, CH_2CH_3), 3,42 (1H, dd, J = 12,8 e 18,3 Hz, H-4'_{cis}), 3,27 (1H, dd, J = 6,8 e 18,3 Hz, H-4'_{trans}), 1,30 (3H, t, J = 7,1 Hz, CH_2CH_3) ppm. **RMN de ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3): δ = 162,8, 150,7, 150,6, 150,5, 150,4, 150,2, 147,9, 144,6, 143,8, 142,8, 142,6, 142,5, 142,1, 141,2, 138,3, 134,9, 134,6, 134,4, 134,0, 133,0, 132,6, 132,3, 132,22, 132,18, 131,8, 129,5, 129,2, 128,9, 128,7, 128,6, 127,6, 127,4, 127,1, 126,6, 125,7, 121,7, 121,4, 121,1, 120,6, 120,0, 116,1, 61,7, 61,2, 43,3, 14,3, **UV-vis** (CHCl_3): $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 427,0 (5,05), 560,0 (3,57), 599,0 (3,14) nm. **MS** (MALDI): m/z 926,1 $[\text{M}]^+$. **HRMS-ESI(+)**: m/z calculado para $\text{C}_{56}\text{H}_{39}\text{ClN}_6\text{O}_2\text{Zn}$ $[\text{M}]^+$: 926,2109, obtido 926,2102.

[2-(3-Etoxicarbonil-1-(4-nitrofenil)-4,5-di-hidro-1H-pirazol-5-il)-5,10,15,20-tetrafenilporfirinato]zinco(II), 52d.



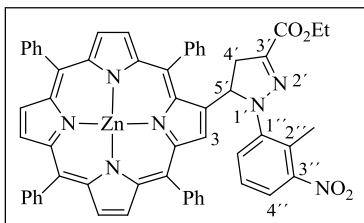
RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ = 8,95-8,90 (4H, m, H- β), 8,85 (1H, d, J = 4,9 Hz, H- β), 8,76 (1H, d, J = 4,9 Hz, H- β), 8,48 (1H, s, H-3), 8,37-8,35 (1H, m, H-Ph), 8,25-8,08 (6H, m, H-Ph), 7,97 (2H, AB, J = 9,3 Hz, H-3'',5''), 7,86-7,64 (12H, m, H-Ph), 7,43-7,39 (1H, m, H-Ph), 7,17 (2H, AB, J = 9,3 Hz, H-2'',6''), 5,52 (1H, dd, J = 6,3 e 12,3 Hz, H-5'), 4,34-4,26 (2H, m, CH_2CH_3), 3,53 (1H, dd, J = 12,3 e 18,3 Hz, H-4'_{cis}), 3,30 (1H, dd, J = 6,3 e 18,3 Hz, H-4'_{trans}), 1,42 (3H, t, J = 7,1 Hz, CH_2CH_3) ppm. **RMN de ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3): δ = 162,2, 150,6, 150,4, 147,6, 147,4, 142,7, 142,4, 140,6, 134,6, 134,5, 134,4, 134,0, 133,0, 132,45, 132,37, 132,0, 131,9, 129,03, 128,96, 127,7, 127,6, 127,5, 127,2, 126,6, 126,5, 125,3, 125,2, 117,4, 114,0, 61,7, 61,3, 43,8, 14,2 ppm. **UV-vis** (CHCl_3): $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 428,0 (5,44), 560,0 (4,19), 600,0 (3,79) nm. **MS** (MALDI): m/z 937,2 $[\text{M}]^+$. **HRMS-ESI(+)** m/z calculado para $\text{C}_{56}\text{H}_{39}\text{N}_7\text{O}_4\text{Zn}$ $[\text{M}]^+$: 937,2355, obtido 937,2334.

[2-(1-(2-Bromo-4-fluorofenil)-3-etoxicarbonil-4,5-di-hidro-1H-pirazol-5-il)-5,10,15,20-tetrafenilporfirinato]zinco(II), 52e.



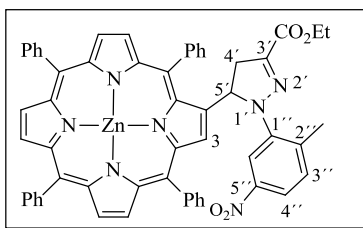
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 8,92-8,86 (5H, m, H- β), 8,75 (1H, d, J = 4,8 Hz, H- β), 8,59 (1H, s, H-3), 8,31-8,14 (7H, m, H-Ph), 7,89-7,75 (13H, m, H-Ph), 7,34-7,12 (3H, m, H-3'', H-5'' e H-6''), 6,05 (1H, dd, J = 9,1 e 12,3 Hz, H-5'), 4,32-4,23 (2H, m, CH_2CH_3), 3,47 (2H, dd, J = 12,3 e 17,8 Hz, H-4' *cis*), 3,23 (2H, dd, J = 9,1 e 17,8 Hz, H-4' *trans*), 1,31 (3H, t, J = 7,1 Hz, CH_2CH_3) ppm. **RMN de ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3): δ = 162,9, 150,9, 150,6, 150,4, 150,2, 150,1, 147,7, 145,6, 143,9, 142,7, 142,60, 142,58, 142,5, 139,7, 138,9, 138,9, 134,4, 134,3, 134,2, 134,1, 133,2, 132,5, 132,3, 132,2, 132,1, 131,6, 128,7, 127,65, 127,56, 127,1, 126,9, 126,6, 121,7, 121,3, 120,6, 120,4, 120,2, 118,4, 118,3, 114,7, 114,6, 64,7, 61,2, 43,4, 14,4 ppm. **UV-vis** (CHCl_3): $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 427,0 (5,17), 559,0 (4,19), 601,0 (3,75) nm. **MS** (MALDI): m/z 988,3 $[\text{M}]^+$. **HRMS-ESI(+)**: m/z calculado para $\text{C}_{56}\text{H}_{38}\text{BrFN}_6\text{O}_2\text{Zn}$ $[\text{M}]^+$ 988,1510, obtido 988,1509.

[2-(3-Etoxicarbonil-1-(2-metil-3-nitrofenil)-4,5-di-hidro-1H-pirazol-5-il)-5,10,15,20-tetrafenilporfirinato]zinco(II), 52f.



RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ = 8,91-8,87 (5H, m, H- β), 8,70-8,69 (2H, m, H- β), 8,31 (1H, d, J = 7,4 Hz, H-Ph), 8,22-8,14 (6H, m, H-Ph), 7,89-7,70 (12H, m, H-Ph), 7,63-7,61 (1H, m, H-Ph), 7,32 (1H, d, J = 8,2 Hz, H-4''), 7,23 (1H, d, J = 8,2 Hz, H-6''), 6,97 (1H, t, J = 8,2 Hz, H-5''), 5,69 (1H, dd, J = 10,9 e 12,5 Hz, H-5'), 4,32 (2H, q, J = 7,1 Hz, CH_2CH_3), 3,50 (1H, dd, J = 12,5 e 18,3 Hz, H-4' *cis*), 3,28 (2H, dd, J = 10,9 e 18,3 Hz, H-4' *trans*), 2,41 (3H, s, CH_3), 1,34 (3H, t, J = 7,1 Hz, CH_2CH_3) ppm. **RMN de ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3): δ = 162,7, 152,0, 150,7, 150,6, 150,5, 150,3, 150,2, 147,6, 145,3, 144,0, 143,5, 142,8, 142,5, 142,45, 142,43, 140,0, 134,4, 134,3, 134,1, 134,0, 133,0, 132,7, 132,5, 132,4, 132,3, 132,2, 132,8, 129,0, 127,7, 127,6, 127,1, 126,9, 126,59, 126,56, 126,1, 124,7, 121,8, 121,4, 120,7, 119,9, 119,7, 64,3, 61,3, 42,9, 15,8, 14,3 ppm. **UV-vis** (CHCl_3): $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 427,0 (5,20), 559,0 (4,06), 599,0 (3,63) nm. **MS** (MALDI): m/z 951,3 $[\text{M}]^+$. **HRMS-ESI(+)**: m/z calculado para $\text{C}_{57}\text{H}_{41}\text{N}_7\text{O}_4\text{Zn}$ $[\text{M}]^+$ 951,2506, obtido 951,2499.

[2-(3-Etoxicarbonil-1-(2-metil-5-nitrofenil)-4,5-di-hidro-1H-pirazol-5-il)-5,10,15,20-tetrafenilporfirinato]zinco(II), 52g.



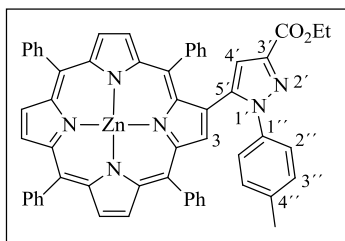
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 8,92-8,86 (5H, m, H- β), 8,75-8,66 (2H, m, H- β), 8,32 (1H, d, J = 6,9 Hz, H-Ph), 8,22-8,11 (5H, m, H-Ph), 7,92-7,59 (13H, m, H-Ph e H-6'), 7,46 (1H, t, J = 8,1 Hz, H-Ph), 7,39-7,30 (1H, m, H-Ph), 7,08 (1H, AB, J = 8,8 Hz, H-4'), 6,92 (1H, AB, J = 8,8 Hz,

H-3'), 5,61 (1H, dd, J = 10,4 e 12,3 Hz, H-5'), 4,29 (2H, q, J = 7,1 Hz, CH_2CH_3), 3,49 (1H, dd, J = 12,3 e 17,8 Hz, H-4'_{cis}), 3,25 (1H, dd, J = 10,4 e 17,8 Hz, H-4'_{trans}), 2,32 (3H, s, CH_3), 1,33 (3H, t, J = 7,1 Hz, CH_2CH_3) ppm. **RMN de ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3): δ = 162,7, 150,7, 150,6, 150,4, 150,0, 147,6, 146,4, 145,2, 144,0, 142,8, 142,6, 142,5, 139,6, 139,2, 134,4, 134,3, 133,4, 133,3, 132,6, 132,45, 132,37, 132,3, 132,2, 132,1, 131,8, 129,1, 127,6, 127,0, 126,6, 126,3, 121,8, 121,3, 120,6, 120,2, 118,4, 114,3, 63,3, 61,3, 42,9, 20,9, 14,3 ppm. **UV-vis** (CHCl_3): $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 427,0 (5,12), 560,0 (4,12), 600,0 (3,70) nm. **MS** (MALDI): m/z 951,3 $[\text{M}]^+$. **HRMS-ESI(+)** m/z calculado para $\text{C}_{57}\text{H}_{41}\text{N}_7\text{O}_4\text{Zn}$ $[\text{M}]^+$ 951,2506, obtido 951,2499.

3.5.4 Desidrogenação das pirazolinas 52a,c-g. Procedimento geral:

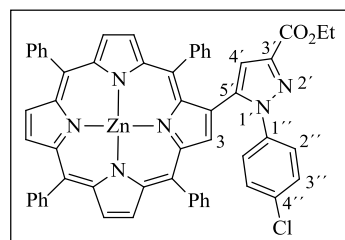
DDQ (10 equiv.) foi adicionada a uma solução de **52a,c-g** (25,0 mg) em tolueno seco (1,0 mL) e a mistura resultante foi deixada sob agitação por um período de 5 a 20 horas a 120 °C (ver Tabela 10). Deixou-se arrefecer a mistura reacional até à temperatura ambiente, lavou-se a fase orgânica com uma solução aquosa de NaHCO_3 e extraiu-se com CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O crude foi purificado por cromatografia em camada fina usando uma mistura tolueno/ CH_2Cl_2 (1:1) como eluente. Os produtos **53a,c-g** foram obtidos puros depois de cristalização com CH_2Cl_2 /hexano (ver na Tabela 10 os rendimentos obtidos dos derivados **53a,c-g** nas condições descritas). Os dados espectroscópicos dos compostos **53a,c-g** são descritos de seguida.

[2-(3-Etoxicarbonil-1-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-5-il)-5,10,15,20-tetrafenilporfirinato]zinco(II), 53a.



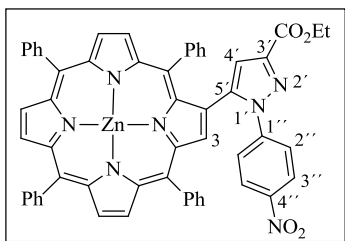
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 8,94-8,91 (4H, m, H- β), 8,84-8,80 (2H, m, H- β), 8,71 (1H, d, J = 4,6 Hz, H- β), 8,25-8,04 (6H, m, H-Ph), 7,70-7,39 (14H, m, H-Ph), 7,23 e 7,17 (4H, AB, J = 8,5 Hz, H-2'',6'' e H-3'',5''), 6,61 (1H, s, H-4'), 4,47-4,40 (2H, m, CH_2CH_3), 2,35 (3H, s, CH_3), 1,46 (3H, t, J = 7,1 Hz, CH_2CH_3) ppm. **RMN de ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3): δ = 163,4, 151,1, 150,8, 150,0, 147,1, 146,0, 143,3, 142,5, 142,3, 141,1, 137,7, 137,5, 136,8, 134,5, 134,4, 133,0, 132,8, 132,4, 132,3, 131,7, 129,6, 129,4, 129,0, 128,8, 128,5, 127,7, 127,6, 127,1, 126,63, 126,60, 126,5, 126,2, 124,2, 121,6, 121,5, 121,4, 121,3, 114,6, 112,8, 60,8, 20,7, 14,6 ppm. **UV-vis** (DMF): $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 429,5 (5,50), 561,5 (4,10), 604,5 (3,79) nm. **MS** (MALDI): m/z 904,2 $[\text{M}]^+$. **HRMS-ESI(+)**: m/z calculado para $\text{C}_{57}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{O}_2\text{Zn} [\text{M}]^+$ 904,2499, obtido 904,2500.

[2-(1-(4-Clorofenil)-3-etoxicarbonil-1*H*-pirazol-5-il)-5,10,15,20-tetrafenilporfirinato]zinco(II), 53c.



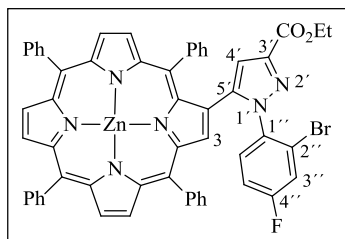
RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ = 8,96-8,91 (4H, m, H- β), 8,83 (1H, d, J = 4,7 Hz, H- β), 8,78 (1H, s, H-3), 8,83 (1H, d, J = 4,7 Hz, H- β), 8,22-8,18 (4H, m, H-Ph), 8,13-7,96 (2H, m, H-Ph), 7,79-7,65 (10H, m, H-Ph), 7,40-7,29 (4H, m, H-Ph), 7,16 (2H, AB, J = 9,0 Hz, H-3'',5''), 6,80 (2H, AB, J = 9,0 Hz, H-2'',6''), 6,50 (1H, s, H-4'), 4,30-4,27 (2H, m, CH_2CH_3), 1,39 (3H, t, J = 7,1 Hz, CH_2CH_3) ppm. **RMN de ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3): δ = 162,1, 151,10, 150,95, 150,9, 150,0, 146,9, 146,3, 145,6, 143,7, 142,5, 142,4, 142,3, 141,0, 140,9, 138,4, 137,3, 135,8, 134,6, 134,53, 134,46, 134,4, 133,0, 132,6, 132,5, 132,4, 132,2, 131,8, 128,9, 128,63, 128,55, 128,5, 128,4, 127,8, 127,7, 127,64, 127,61, 126,8, 126,64, 126,60, 126,58, 126,1, 125,2, 124,2, 121,6, 121,5, 121,44, 121,41, 119,0, 113,1, 60,8, 14,4 ppm. **UV-vis** (DMF): $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 429,5 (5,74), 563,5 (4,38), 604,5 (4,11) nm. **MS** (MALDI): m/z 948,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. **HRMS-ESI(+)**: m/z calculado para $\text{C}_{56}\text{H}_{37}\text{ClN}_6\text{O}_2\text{Zn} [\text{M}]^+$ 924,1953, obtido 924,1947.

[2-(3-Etoxicarbonil-1-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-5-il)-5,10,15,20-tetrafenilporfirinato]zinco(II), 53d.



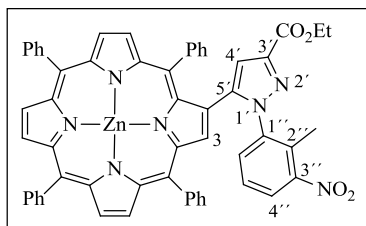
RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ = 8,96-8,82 (4H, m, H- β), 8,79 (1H, s, H-3), 8,69 (1H, d, J = 4,9 Hz, H- β), 8,63 (1H, d, J = 4,9 Hz, H- β), 8,21-8,04 (5H, m, H-Ph), 7,84-7,68 (9H, m, H-Ph), 7,59 (2H, AB, J = 9,2 Hz, H-3'',5''), 7,44-7,37 (3H, m, H-Ph), 7,33 (2H, AB, J = 9,2 Hz, H-2'',6''), 6,89-6,80 (3H, m, H-Ph), 6,63 (1H, s, H-4'), 4,47-4,41 (2H, m, CH_2CH_3), 1,48 (3H, t, J = 7,5 Hz, CH_2CH_3) ppm. **RMN de ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3): δ = 161,9, 151,1, 150,9, 145,3, 144,6, 142,4, 142,3, 142,2, 140,7, 140,6, 140,4, 134,4, 133,0, 132,7, 132,6, 132,5, 132,0, 131,7, 128,6, 128,5, 128,4, 127,8, 127,7, 127,6, 126,6, 126,2, 125,2, 123,8, 123,2, 121,6, 121,0, 118,9, 114,1, 61,2, 14,5 ppm. **UV-vis** (DMF): $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 429,0 (5,67), 562,0 (4,30), 600,0 (3,90) nm. **MS** (MALDI): m/z 936,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HRMS-ESI(+)**: m/z calculado para $\text{C}_{56}\text{H}_{37}\text{N}_7\text{O}_4\text{Zn}$ $[\text{M}]^+$ 935,2198, obtido 935,2207.

[2-(1-(2-Bromo-4-fluorofenil)-3-etoxicarbonil-1H-pirazol-5-il)-5,10,15,20-tetrafenilporfirinato]zinco(II), 53e.



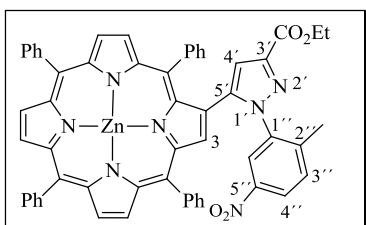
RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ = 8,93-8,89 (4H, m, H- β), 8,87 (1H, d, J = 4,8 Hz, H- β), 8,83 (1H, d, J = 4,8 Hz, H- β), 8,79 (1H, s, H-3), 8,20-8,18 (4H, m, H-Ph), 8,07-7,99 (2H, m, H-Ph), 7,94-7,88 (2H, m, H-Ph), 7,78-7,68 (9H, m, H-Ph), 7,46-7,42 (3H, m, H-Ph), 7,38-7,34 (2H, m, H-3'' e H-6''), 6,61-6,59 (1H, m, H-5''), 6,24 (1H, s, H-4'), 4,31 (2H, q, J = 7,2 Hz, CH_2CH_3), 1,42 (3H, t, J = 7,2 Hz, CH_2CH_3) ppm. **RMN de ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3): δ = 162,1, 151,0, 150,8, 150,2, 149,8, 146,9, 146,2, 144,0, 142,8, 142,7, 142,4, 142,2, 141,9, 141,7, 136,9, 135,8, 134,6, 134,4, 134,1, 133,0, 132,4, 132,2, 131,8, 130,8, 130,1, 127,8, 127,6, 127,5, 126,6, 126,5, 126,3, 121,6, 121,3, 121,3, 120,7, 114,8, 114,5, 111,7, 60,8, 14,6 ppm. **UV-vis** (DMF): $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 430,5 (5,66), 564,0 (4,30), 602,0 (3,97) nm. **MS** (MALDI): m/z 986,2 $[\text{M}]^+$. **HRMS-ESI(+)**: m/z calculado para $\text{C}_{56}\text{H}_{36}\text{BrFN}_6\text{O}_2\text{Zn}$ $[\text{M}]^+$ 986,1353, obtido 986,1348.

[2-(3-Etoxicarbonil-1-(2-metil-3-nitrofenil)-1H-pirazol-5-il)-5,10,15,20-tetrafenilporfirinato]zinco(II), 53f.



RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ = 8,91-8,82 (6H, m, H- β), 8,37 (1H, s, H-3), 8,20-8,17 (5H, m, H-Ph), 8,12-7,92 (3H, m, H-Ph), 7,89-7,72 (12H, m, H-Ph), 7,62 (1H, d, J = 8,0 Hz, H-4'), 7,46 (1H, d, J = 8,0 Hz, H-6'), 6,86 (1H, t, J = 8,0 Hz, H-5'), 6,31 (1H, s, H-4'), 4,36-4,33 (2H, m, CH_2CH_3), 2,27 (3H, s, CH_3), 1,44 (3H, t, J = 7,1 Hz, CH_2CH_3) ppm. **RMN de ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3): δ = 161,8, 151,0, 150,4, 149,8, 146,6, 145,9, 145,8, 144,8, 143,9, 142,41, 142,37, 142,1, 141,9, 141,0, 136,4, 134,6, 134,4, 134,3, 134,1, 133,9, 133,2, 133,0, 132,5, 132,3, 132,2, 131,9, 131,4, 130,6, 130,5, 127,9, 127,6, 126,6, 126,5, 126,2, 125,0, 123,5, 123,2, 121,6, 121,4, 121,2, 112,2, 111,8, 60,8, 15,0, 14,4 ppm. **UV-vis** (DMF): $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 430,5 (5,68), 564,0 (4,31), 604,0 (3,99) nm. **MS** (MALDI): m/z 949,4 $[\text{M}]^+$. **HRMS-ESI(+)**: m/z calculado para $\text{C}_{57}\text{H}_{39}\text{N}_7\text{O}_4\text{Zn}$ $[\text{M}]^+$ 949,2349, obtido 949,2343.

[2-(3-Etoxicarbonil-1-(2-metil-5-nitrofenil)-1H-pirazol-5-il)-5,10,15,20-tetrafenilporfirinato]zinco(II), 53g.

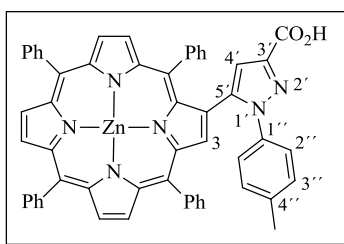


RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ = 8,93-8,89 (3H, m, H- β), 8,87 (2H, d, J = 4,8 Hz, H- β), 8,83 (1H, d, J = 4,8 Hz, H- β), 8,40 (1H, s, H-3), 8,19-8,16 (4H, m, H-Ph), 8,19-8,16 (2H, m, H-Ph), 7,99 (1H dd, J = 2,3 e 8,6 Hz, H-4'), 8,85 (2H, d, J = 6,9 Hz, H-Ph), 7,77-7,71 (8H, m, H-Ph e H-6'), 7,62 (2H, t, J = 7,8 Hz, H-Ph), 7,54-7,51 (3H, m, H-Ph), 7,39 (1H, d, J = 8,6 Hz, H-3'), 6,42 (1H, s, H-4'), 4,36 (2H, q, J = 7,1 Hz, CH_2CH_3), 2,23 (3H, s, CH_3), 1,43 (3H, t, J = 7,1 Hz, CH_2CH_3) ppm. **RMN de ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3): δ = 161,9, 151,05, 151,01, 150,9, 149,7, 146,4, 145,7, 144,8, 144,1, 142,44, 142,39, 142,3, 141,9, 139,7, 136,4, 134,5, 134,4, 134,1, 133,2, 132,4, 132,2, 132,1, 131,4, 130,5, 128,4, 128,0, 127,6, 126,8, 126,6, 126,3, 123,5, 123,2, 121,6, 121,4, 121,3, 120,9, 112,2, 60,9, 18,4, 14,5 ppm. **UV-vis** (DMF): $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 431,5 (5,66), 566,0 (4,36), 606,0 (4,06) nm. **MS** (MALDI): m/z 949,2 $[\text{M}]^+$. **HRMS-ESI(+)**: m/z calculado para $\text{C}_{57}\text{H}_{39}\text{N}_7\text{O}_4\text{Zn}$ $[\text{M}]^+$ 949,2349, obtido 949,2346.

3.5.5 Hidrólise dos grupos éster. Procedimento geral

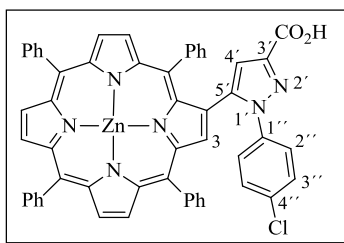
A uma solução do derivado porfirina-4,5-di-hidropirazol **52a,c-g** (15,0 mg) em THF (0,75 mL) e piridina (75,0 μ L), foi adicionada uma solução de KOH (250,0 mg) em MeOH (1,5 mL). A mistura foi deixada em agitação por 1 hora a 80 °C. Ao fim deste período foi deixada arrefecer à temperatura ambiente. Em seguida adicionou-se à mistura uma solução saturada de ácido cítrico seguido de CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi lavada com água, seca com Na_2SO_4 e o solvente evaporado a pressão reduzida. O resíduo foi purificado por recurso a cromatografia em coluna em sílica gel, usando $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (95:5) como eluente. Os produtos **54a,c-g** (ver Tabela 11 com os respetivos rendimentos) foram obtidos puros depois de cristalização com CH_2Cl_2 /hexano.

[2-(3-Carboxi-1-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-5-il)-5,10,15,20-tetrafenilporfirinato]zinco(II), **54a**.



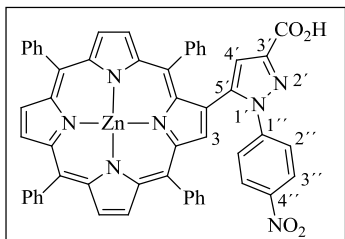
RMN de ^1H (300 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$): δ = 8,85-8,60 (7H, m, H- β), 8,21-8,16 (4H, m, H-Ph), 8,08-7,88 (2H, m, H-Ph), 7,79-7,63 (9H, m, H-Ph), 7,60-7,41 (5H, m, H-Ph), 7,24 e 7,17 (4H, AB, J = 7,8 Hz, H-2'',6'' e H-3'',5''), 6,57 (1H, s, H-4'), 2,36 (3H, s, CH_3) ppm. **UV-vis** (DMF): $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 427,5 (5,62), 562,5 (4,29), 600,0 (3,94) nm. **MS** (MALDI): m/z 887,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HRMS-ESI(+)**: m/z calculado para $\text{C}_{55}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_2\text{Zn}$ $[\text{M}]^+$ 886,2186, obtido 886,21803.

[2-(3-Carboxi-1-(4-clorofenil)-1*H*-pirazol-5-il)-5,10,15,20-tetrafenilporfirinato]zinc(II), **54c**.



RMN de ^1H (300 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$): δ = 8,95-8,81 (6H, m, H- β), 8,81 (1H, d, J = 4,8 Hz, H- β), 8,50-8,41 (1H, m, H-Ph), 8,14-8,26 (7H, m, H-Ph), 7,84-7,61 (9H, m, H-Ph), 7,51-7,43 (3H, m, H-Ph), 7,14 e 7,05 (4H, AB, J = 9,2 Hz, H-2'',6'' e H-3'',5''), 6,91 (1H, s, H-4') ppm. **UV-vis** (DMF): $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 427,0 (5,43), 560,0 (4,17), 601,0 (3,75) nm. **MS** (MALDI): m/z 897,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HRMS-ESI(+)**: m/z calculado para $\text{C}_{55}\text{H}_{33}\text{ClN}_6\text{O}_2\text{Zn}$ $[\text{M}]^+$ 896,1791, obtido 896,1796.

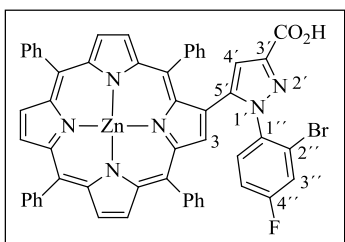
[2-(3-Carboxi-1-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-5-il)-5,10,15,20-tetrafenilporfirinato]zinco(II), 54d.



RMN de ^1H (300 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$): δ = 8,76-8,60 (6H, m, H- β), 8,47 (1H, d, J = 4,8 Hz, H- β), 8,16-8,07 (8H, m, H-Ph), 7,68-7,65 (12H, m, H-Ph), 7,16 e 7,07 (4H, AB, J = 7,5 Hz, H-2'',6'' e H-3'',5''), 6,65 (1H, s, H-4') ppm. **UV-vis** (DMF): $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 428,0 (5,67), 561,0 (4,36), 601,0 (3,97)

nm. **MS** (MALDI): m/z 908,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HRMS-ESI(+)**: m/z calculado para $\text{C}_{54}\text{H}_{33}\text{N}_7\text{O}_4\text{Zn}$ $[\text{M}]^+$ 907,2037, obtido 907,2034.

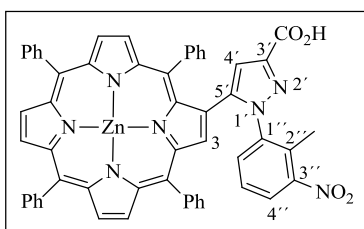
[2-(1-(2-Bromo-4-fluorofenil)-3-carboxi-1H-pirazol-5-il)-5,10,15,20-tetrafenilporfirinato]zinco(II), 54e.



RMN de ^1H (300 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$): δ = 8,84-8,76 (7H, m, H- β), 8,20-8,18 (5H, m, H-Ph), 7,83-7,60 (11H, m, H-Ph), 7,52-7,39 (4H, m, H-Ph), 7,24-7,15 (2H, m, H-5'' e H-6''), 6,79-6,72 (1H, m, H-3''), 6,43 (1H, s, H-4') ppm. **UV-vis** (DMF): $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 427,5 (5,66), 561,0 (4,28), 600,0 (3,75)

nm. **MS** (MALDI): m/z 959,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HRMS-ESI(+)**: m/z calculado para $\text{C}_{54}\text{H}_{32}\text{BrFN}_6\text{O}_2\text{Zn}$ $[\text{M}]^+$ 958,1080, obtido 958,1039.

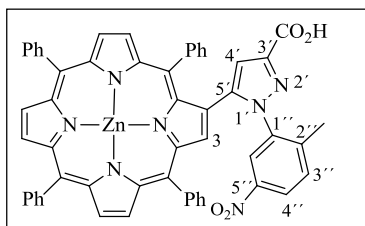
[2-(3-Carboxi-1-(2-metil-3-nitrofenil)-1H-pirazol-5-il)-5,10,15,20-tetrafenilporfirinato]zinco(II), 54f.



RMN de ^1H (300 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$): δ = 8,86-8,70 (6H, m, H- β), 8,48 (1H, d, J = 4,8 Hz, H- β), 8,20-8,18 (8H, m, H-Ph), 7,68-7,65 (12H, m, H-Ph), 7,24-7,15 (2H, m, H-4'' e H-6''), 6,79-6,72 (1H, m, H-5''), 6,48 (1H, s, H-4'), 2,35 (3H, s, CH_3) ppm. **UV-Vis** (DMF): $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 427,5

(5,79), 561,0 (4,44), 602,0 (3,75) nm. **MS** (MALDI): m/z 922,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HRMS-ESI(+)**: m/z calculado para $\text{C}_{55}\text{H}_{35}\text{N}_7\text{O}_4\text{Zn}$ $[\text{M}]^+$ 921,2193, obtido 921,2190.

[2-(3-Carboxi-1-(2-metil-5-nitrofenil)-1H-pirazol-5-il)-5,10,15,20-tetrafenilporfirinato]zinco(II), 54g.



RMN de ^1H (300 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$): δ = 8,83-8,77 (7H, m, H- β), 8,38-8,05 (8H, m, H-Ph), 7,85-7,46 (13H, m, H-Ph e H-6'), 7,24-7,15 (2H, m, H-4'' e H-5'), 6,52 (1H, s, H-4'), 2,35 (3H, s, CH_3) ppm. **UV-vis** (DMF): $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 427,5 (5,72), 561,0 (4,34), 602,0 (3,75) nm. **MS** (MALDI):

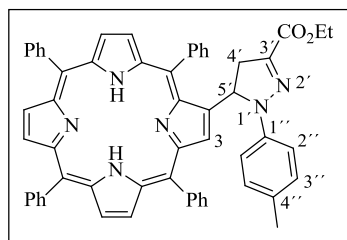
m/z 922,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HRMS-ESI(+)**: m/z calculado para $\text{C}_{55}\text{H}_{35}\text{N}_7\text{O}_4\text{Zn}$ $[\text{M}]^+$ 921,2193, obtido 921,2189.

3.5.6 Descomplexação das metaloporfirinas de Cu(II).

Procedimento geral:

A porfirina **86a** ou **87a** (15,0 mg, $1,7 \times 10^{-2}$ mmol) foi dissolvida em 1,0 mL de CHCl_3 . A esta solução foi adicionado 0,1 mL de H_2SO_4 conc. e a mistura colocada sob agitação vigorosa à temperatura ambiente durante 15 min. Após este período de tempo a mistura foi colocada em gelo e cuidadosamente neutralizada com uma solução saturada de Na_2CO_3 e a porfirina extraída com CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 e o solvente evaporado a pressão reduzida. Os respectivos produtos foram obtidos em rendimentos quantitativos após cristalização com CH_2Cl_2 /hexano.

2-(3-Etoxicarbonil-1-(*p*-tolil)-4,5-di-hidro-1H-pirazol-5-il)-5,10,15,20-tetrafenilporfirina, 88a.

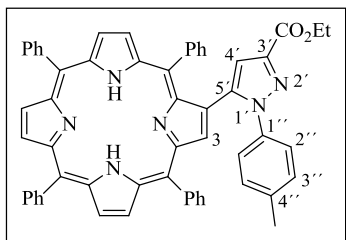


RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 8,87-8,73 (5H, m, H- β), 8,54 (1H, d, J = 4,8 Hz, H- β), 8,46 (1H, s, H-3), 8,36-8,33 (1H, m, H-Ph), 8,22-8,14 (6H, m, H-Ph), 7,84-7,68 (12H, m, H-Ph), 7,54-7,33 (1H, m, H-Ph), 7,02 e 6,86 (4H, AB, J = 8,6 Hz, H-2'',6'' e H-3'',5''), 5,36 (1H, dd, J = 7,2 e 13,1 Hz, H-

5'), 4,32-4,21 (2H, m, CH_2CH_3), 3,40 (1H, dd, J = 13,1 e 17,9 Hz, H-4'_{cis}), 3,23 (1H, dd, J = 7,2 e 17,9 Hz, H-4'_{trans}), 2,16 (3H, s, CH_3), 1,30 (3H, t, J = 7,1 Hz, CH_2CH_3), -2,76 (2H, m, NH) ppm. **UV-vis** (CHCl_3): $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 419,5 (5,22), 515,5 (4,24), 549,5 (3,82), 592,5

(3,70), 648,0 (3,55) nm. **MS** (MALDI): m/z 845,3 $[M+H]^+$. **HRMS-ESI(+)**: m/z calculado para $C_{57}H_{45}N_6O_2$ $[M+H]^+$ 845,3599, obtido 845,3613.

2-(3-Etoxicarbonil-1-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-5-il)-5,10,15,20-tetrafenilporfirina, 89a.



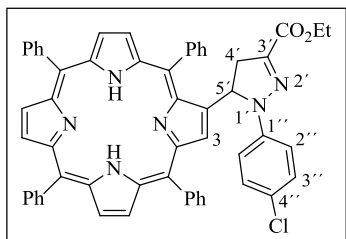
RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8,87 (2H, AB, J = 4,9 Hz, H- β), 8,81-8,77 (3H, m, H- β), 8,67 (1H, d, J = 5,0 Hz, H- β), 8,64 (1H, s, H-3), 8,23-8,17 (4H, m, H-Ph), 8,05 (2H, d, J = 6,8 Hz, H-Ph), 7,87 (2H, d, J = 6,4 Hz, H-Ph), 7,80-7,63 (9H, m, H-Ph), 7,48-7,43 (3H, m, H-Ph), 7,23-7,16 (4H, m, H-2'', 6'' e H-3'', 5''), 6,67 (1H, s, H-4'), 4,55-4,43 (2H, q, J = 7,1 Hz, CH_2CH_3), 2,36 (3H, s, CH_3), 1,49 (3H, t, J = 7,1 Hz, CH_2CH_3), -2,69 (2H, s, NH) ppm. **UV-vis** (DMF): λ_{max} (log ϵ) 421,0 (5,54), 518,0 (4,24), 552,5 (3,82), 596,0 (3,74), 650,5 (3,74) nm. **MS** (MALDI): m/z 842,2 $[M]^+$. **HRMS-ESI(+)**: m/z calculado para $C_{57}H_{43}N_6O_2$ $[M+H]^+$ 843,3442, obtido 843,3460.

3.5.7 Descomplexação das metaloporfirinas de Zn(II).

Procedimento geral:

A uma solução do complexo de Zn(II) **52a,c-f**, **53a,c-g** ou **54a,c-g** (20,0 mg) em CH_2Cl_2 (1,0 mL) foi adicionado 0,05 mL de TFA. A mistura ficou sob agitação vigorosa à temperatura ambiente (\approx 5 minutos), depois foi cuidadosamente neutralizada com uma solução saturada de $NaHCO_3$ e finalmente diluída em CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi lavada com água e seca com Na_2SO_4 e o solvente evaporado a pressão reduzida. Os respectivos produtos foram cristalizados em CH_2Cl_2 /hexano e os compostos **88a,c-f**, **89a,c-g** e **90a,c-g** esperados foram obtidos puros em rendimentos quantitativos.

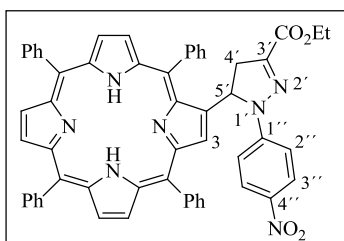
2-(1-(4-Clorofenil)-3-etoxicarbonil-4,5-di-hidro-1*H*-pirazol-5-il)-5,10,15,20-tetrafenilporfirina, 88c.



RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8,86-8,72 (5H, m, H- β), 8,66 (1H, d, J = 4,9 Hz, H- β), 8,38 (1H, s, H-3), 8,37-8,35 (1H, m, H-Ph), 8,21-8,15 (6H, m, H-Ph), 7,85-7,69 (12H, m, H-Ph), 7,53-7,41 (1H, m, H-Ph), 7,07 e 7,03 (4H, AB, J = 9,8

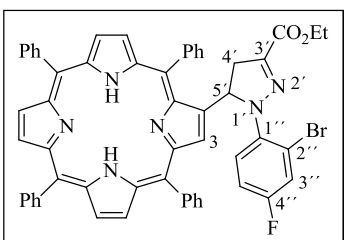
Hz, H-2'',6'' e H-3'',5''), 5,48 (1H, dd, $J = 6,9$ e $12,9$ Hz, H-5'), 4,30-4,19 (2H, m, CH_2CH_3), 3,40 (1H, dd, $J = 12,9$ e $18,2$ Hz, H-4'_{cis}), 3,22 (1H, dd, $J = 6,9$ e $18,2$ Hz, H-4'_{trans}), 1,29 (3H, t, $J = 7,1$ Hz, CH_2CH_3), -2,75 (2H, s, NH) ppm. **UV-vis** (CHCl_3): $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 426,5 (5,40), 515,5 (4,03), 558,5 (4,03), 598,0 (3,73), 647,5,0 (3,30) nm. **MS** (MALDI): m/z 865,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HRMS-ESI(+)**: m/z calculado para $\text{C}_{57}\text{H}_{44}\text{ClN}_6\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 865,3052, obtido 865,3040.

2-(3-Etoxicarbonil-1-(4-nitrofenil)-4,5-di-hidro-1H-pirazol-5-il)-5,10,15,20-tetrafenilporfirina, 88d.



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8,87$ - $8,79$ (4H, m, H- β), 8,77 (1H, d, $J = 4,9$ Hz, H- β), 8,70 (1H, d, $J = 4,9$ Hz, H- β), 8,43-8,36 (1H, m, H-Ph), 8,31 (1H, s, H-3), 8,27-8,09 (6H, m, H-Ph), 8,00 (2H, AB, $J = 9,5$ Hz, H-3'',5''), 7,90-7,61 (12H, m, H-Ph), 7,46-7,34 (1H, m, H-Ph), 7,17 (2H, AB, $J = 9,5$ Hz, H-2'',6''), 5,52 (1H, dd, $J = 6,0$ e $12,3$ Hz, H-5'), 4,34-4,22 (2H, m, CH_2CH_3), 3,44 (1H, dd, $J = 12,3$ e $18,4$ Hz, H-4' H-4'_{cis}), 3,28 (1H, dd, $J = 6,0$ e $18,4$ Hz, H-4' H-4'_{trans}), 1,31 (3H, t, $J = 7,1$ Hz, CH_2CH_3), -2,77 (2H, s, NH) ppm. **UV-vis** (CHCl_3): $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 419,5 (5,43), 515,5 (4,28), 551,0 (3,85), 593,0 (3,74), 647,5 (3,60) nm. **MS** (MALDI): m/z 876,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HRMS-ESI(+)**: m/z calculado para $\text{C}_{56}\text{H}_{42}\text{N}_7\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 876,3293, obtido 876,3304.

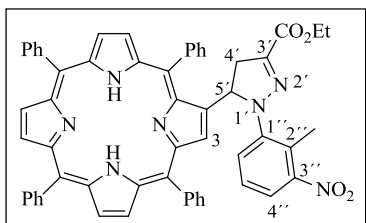
2-(1-(2-Bromo-4-fluorofenil)-3-etoxicarbonil-4,5-di-hidro-1H-pirazol-5-il)-5,10,15,20-tetrafenilporfirina, 88e.



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8,84$ - $8,71$ (6H, m, H- β), 8,57 (1H, d, $J = 4,9$ Hz, H- β), 8,26-8,09 (6H, m, H-Ph), 7,84-7,67 (13H, m, H-Ph), 7,23 (1H, dd, $J = 2,9$ e $8,0$ Hz, H-3'), 7,02 (1H, dd, $J = 2,9$ e $8,0$ Hz, H-6'), 6,83-6,76 (1H, m, H-5'), 6,01 (1H, dd, $J = 8,9$ e $12,6$ Hz, H-5'), 4,32 (2H, q, $J = 7,1$ Hz, CH_2CH_3), 3,50 (1H, dd, $J = 12,6$ e $18,2$ Hz, H-4' H-4'_{cis}), 3,38 (1H, dd, $J = 8,9$ e $18,2$ Hz, H-4'_{trans}), 1,34 (3H, t, $J = 7,1$ Hz, CH_2CH_3), -2,83 (2H, s, NH) ppm. **UV-vis** (CHCl_3): $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 419,5 (5,37), 515,5 (4,26), 549,5 (3,83), 591,5 (3,73), 647,5 (5,56)

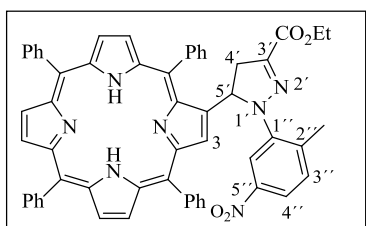
nm. **MS** (MALDI): m/z 927,3 $[M+H]^+$. **HRMS-ESI(+)**: m/z calculado para $C_{56}H_{41}BrFN_6O_2$ $[M+H]^+$ 927,2453, obtido 927,2475.

2-(3-Etoxicarbonil-1-(2-metil-3-nitrofenil)-4,5-di-hidro-1H-pirazol-5-il)-5,10,15,20-tetrafenilporfirina, 88f.



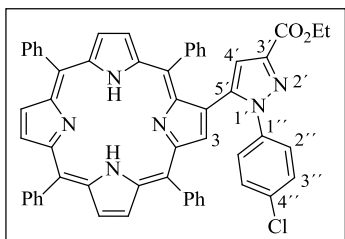
RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8,83-8,76 (5H, m, H- β), 8,62 (1H, d, J = 4,9 Hz, H- β), 8,54 (1H, s, H-3), 8,33 (1H, d, J = 6,9 Hz, H-Ph), 8,25-8,13 (7H, m, H-Ph), 7,90-7,69 (11H, m, H-Ph), 7,62-7,59 (1H, m, H-Ph), 7,36 (1H, d, J = 8,2 Hz, H-6''), 7,19 (1H, d, J = 8,2 Hz, H-4''), 6,98 (1H, t, J = 8,2 Hz, H-5''), 5,66 (1H, dd, J = 10,9 e 12,1 Hz, H-5'), 4,30 (2H, q, J = 7,1 Hz, CH_2CH_3), 3,47 (1H, dd, J = 12,1 e 17,8 Hz, H-4'_{cis}), 3,22 (1H, dd, J = 10,9 e 17,8 Hz, H-4'_{trans}), 2,40 (3H, s, CH_3), 1,34 (3H, t, J = 7,1 Hz, CH_2CH_3), -2,82 (1H, s, NH) ppm. **UV-vis** ($CHCl_3$): λ_{max} (log ϵ) 419,5 (5,53), 515,0 (4,25), 550,0 (3,82), 591,5 (3,72), 646,5 (3,56) nm. **MS** (MALDI): m/z 890,3 $[M+H]^+$. **HRMS-ESI(+)**: m/z calculado para $C_{57}H_{44}N_7O_4$ $[M+H]^+$ 890,3449, obtido 890,3417.

2-(3-Etoxicarbonil-1-(2-metil-5-nitrofenil)-4,5-di-hidro-1H-pirazol-5-il)-5,10,15,20-tetrafenilporfirina, 88g.



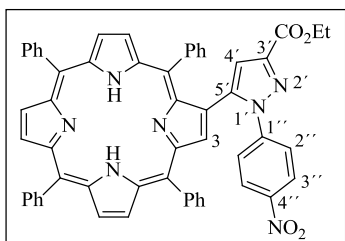
RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8,81-8,54 (5H, m, H- β), 8,69 (1H, d, J = 4,9 Hz, H- β), 8,56 (1H, s, H-3), 8,37-8,33 (2H, m, H-Ph), 8,21-8,10 (6H, m, H-Ph), 7,96-7,65 (13H, m, H-Ph e H-6''), 7,24 e 7,19 (2H, AB, J = 8,5 Hz, H-3'' e H-4''), 5,59 (1H, dd, J = 10,5 e 12,9 Hz, H-5'), 4,30 (2H, q, J = 7,1 Hz, CH_2CH_3), 3,52 (1H, dd, J = 12,9 e 17,7 Hz, H-4'_{cis}), 3,21 (1H, dd, J = 10,5 e 17,7 Hz, H-4'_{trans}), 2,46 (3H, s, CH_3), 1,33 (3H, t, J = 7,1 Hz, CH_2CH_3), -2,82 (2H, s, NH) ppm. **UV-vis** ($CHCl_3$): λ_{max} (log ϵ) 420,0 (5,21), 516,5 (4,28), 550,5 (3,91), 593,5 (3,78), 648,0 (3,71) nm. **MS** (MALDI): m/z 890,2 $[M+H]^+$. **HRMS-ESI(+)**: m/z calculado para $C_{57}H_{44}N_7O_4$ $[M+H]^+$ 890,3449, obtido 890,3434.

2-(1-(4-Clorofenil)-3-etoxicarbonil-1H-pirazol-5-il)-5,10,15,20-tetrafenilporfirina, 89c.



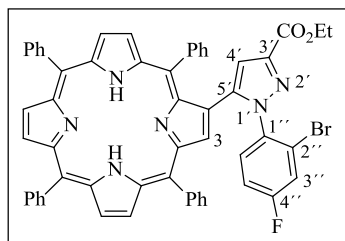
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 8,89 (2H, AB, J = 4,9 Hz, H- β), 8,81-8,77 (3H, m, H- β), 8,67 (1H, d, J = 4,9 Hz, H- β), 8,61 (1H, s, H-3), 8,23-8,18 (4H, m, H-Ph), 8,08 (2H, d, J = 7,4 Hz, H-Ph), 7,85-7,66 (11H, m, H-Ph), 7,47-7,42 (3H, m, H-Ph), 7,22 e 6,85 (4H, AB, J = 8,9 Hz, H-3'',5'' e H-2'',6''), 6,73 (1H, s, H-4'), 4,49 (2H, q, J = 7,1 Hz, CH_2CH_3), 1,49 (3H, t, J = 7,1 Hz, CH_2CH_3), -2,69 (2H, s, NH) ppm. **UV-vis** (DMF): $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 421,5 (5,60), 518,5 (4,31), 553,5 (3,87), 597,5 (3,79), 651,5 (3,79) nm. **MS** (MALDI): m/z 862,3 $[\text{M}]^+$. **HRMS-ESI(+)**: m/z calculado para $\text{C}_{56}\text{H}_{40}\text{ClN}_6\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 863,2896, obtido 863,2894.

2-(3-Etoxicarbonil-1-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-5-il)-5,10,15,20-tetrafenilporfirina, 89d.



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 8,91 (2H, AB, J = 4,9 Hz, H- β), 8,80-8,75 (4H, m, H- β), 8,62 (1H, d, J = 4,9 Hz, H- β), 8,23-8,13 (6H, m, H-Ph), 7,81-7,67 (11H, m, H-Ph), 7,64 (2H, AB, J = 7,2 Hz, H-3'',5''), 7,49-7,41 (3H, m, H-Ph), 7,36 (2H, AB, J = 7,2 Hz, H-2'',6''), 6,91 (1H, s, H-4'), 4,53 (2H, q, J = 7,1 Hz, CH_2CH_3), 1,51 (3H, t, J = 7,1 Hz, CH_2CH_3), -2,69 (2H, s, NH) ppm. **UV-vis** (DMF): $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 422,0 (5,61), 517,0 (5,35), 555,0 (3,94), 595,0 (3,90), 650,0 (3,91) nm. **MS** (MALDI): m/z 874,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HRMS-ESI(+)**: m/z calculado para $\text{C}_{56}\text{H}_{40}\text{N}_7\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 874,3136, obtido 874,3130.

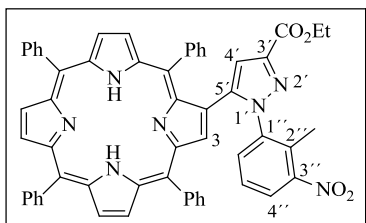
2-(1-(2-Bromo-4-fluorofenil)-3-etoxicarbonil-1H-pirazol-5-il)-5,10,15,20-tetrafenilporfirina, 89e.



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 8,81-8,77 (6H, m, H- β), 8,59 (1H, s, H-3), 8,22-8,11 (6H, m, H-Ph), 7,90 (2H, d, J = 7,2 Hz, H-Ph), 7,92-7,66 (9H, m, H-Ph), 7,59-7,51 (5H, m, H-Ph), (2H, m, H-3'' e H-6''), 6,74 (1H, dt, J = 2,8, 8,2 Hz, H-5''), 6,41 (1H, s, H-4'), 4,47 (2H, q, J = 7,1 Hz, CH_2CH_3), 1,48 (3H, t, J = 7,1 Hz, CH_2CH_3), -2,74 (2H, s, NH) ppm. **UV-vis** (DMF): $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 422,0 (5,54), 518,0 (4,28), 555,0 (3,84), 597,0 (3,76), 652,0 (3,75) nm. **MS** (MALDI): m/z

925,3 $[M+H]^+$. **HRMS-ESI(+)**: m/z calculado para $C_{57}H_{44}BrFN_6O_2$ $[M]^+$ 924,2453, obtido 924,2486.

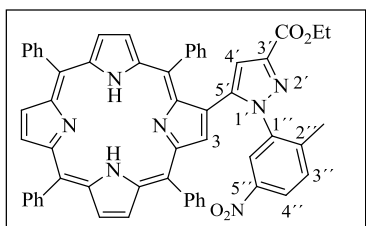
2-(3-Etoxicarbonil-1-(2-metil-3-nitrofenil)-1H-pirazol-5-il)-5,10,15,20-tetrafenilporfirina, 89f.



RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8,86-8,76 (6H, m, H- β), 8,23-8,12 (8H, m, H-3 e H-Ph), 7,87-7,54 (15H, m, H-Ph, H-4'' e H-6''), 6,99 (1H, t, J = 8,1 Hz, H-5'), 6,46 (1H, s, H-4'), 4,48 (2H, q, J = 7,1 Hz, CH_2CH_3), 2,27 (3H, s, CH_3), 1,48 (3H, t, J = 7,1 Hz, CH_2CH_3), -2,75 (2H, s, NH)

ppm. **UV-vis** (DMF): λ_{max} (log ϵ) 423,0 (5,30), 519,0 (4,03), 556,0 (3,72), 601,0 (3,60), 652,0 (3,55) nm. **MS** (MALDI): m/z 888,3 $[M+H]^+$. **HRMS-ESI(+)**: m/z calculado para $C_{57}H_{42}N_7O_2$ $[M+H]^+$ 888,3293, obtido 888,3265.

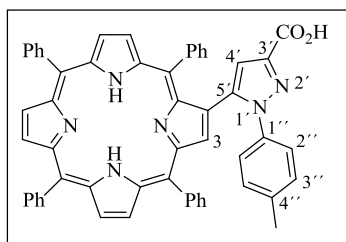
2-(3-Etoxicarbonil-1-(2-metil-5-nitrofenil)-1H-pirazol-5-il)-5,10,15,20-tetrafenilporfirina, 89g.



RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8,85-8,80 (4H, m, H- β), 8,76 (2H, AB, J = 4,9 Hz, H- β), 8,31 (1H, d, J = 2,4 Hz, H-6''), 8,23 (1H, s, H-3), 8,22-8,16 (6H, m, H-Ph), 8,05 (1H, dd, J = 2,4 e 8,6 Hz, H-4''), 7,86 (1H, d, J = 7,5 Hz, H-Ph), 7,80 (8H, m, H-Ph), 7,65-7,58 (5H, m, H-Ph), 7,92

(1H, d, J = 8,6 Hz, H-3'), 6,55 (1H, s, H-4'), 4,48 (2H, q, J = 7,1 Hz, CH_2CH_3), 2,19 (3H, s, CH_3), 1,48 (3H, t, J = 7,1 Hz, CH_2CH_3), -2,74 (2H, s, NH) ppm. **UV-vis** (DMF): λ_{max} (log ϵ) 424,0 (5,31), 522,0 (4,06), 557,0 (3,63), 600,0 (3,56), 651,5 (3,59) nm. **MS** (MALDI): m/z 887,3 $[M]^+$. **HRMS-ESI(+)**: m/z calculado para $C_{57}H_{42}N_7O_2$ $[M+H]^+$ 888,3293, obtido 888,3273.

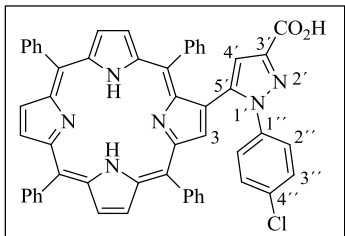
2-(3-Carboxi-1-(p-tolil)-1H-pirazol-5-il)-5,10,15,20-tetrafenilporfirina, 90a.



RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$): δ = 8,89-8,62 (5H, m, H- β), 8,67-8,56 (2H, m, H- β), 8,24-8,18 (6H, m, H-Ph), 7,92-7,73 (9H, m, H-Ph), 7,47-7,31 (5H, m, H-Ph), 7,14 e 7,10 (4H, AB, J = 8,1 Hz, H-2'', 6'' e H-3'', 5'), 6,64 (1H, s,

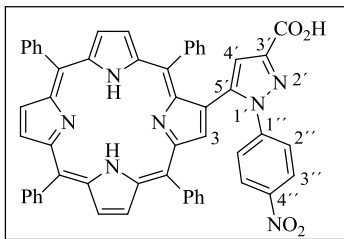
H-4'), 2,27 (3H, s, CH₃) ppm. **UV-vis** (DMF): $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 419,5 (5,63), 515,5 (4,37), 549,5 (3,99), 594,0 (3,85), 646,5 (3,69) nm. **MS** (MALDI): m/z 815,3 [M+H]⁺. **HRMS-ESI(+)**: m/z calculado para C₅₅H₃₉N₆O₂ [M+H]⁺ 815,3129, obtido 815,3099

2-(3-Carboxi-1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-5,10,15,20-tetrafenilporfirina, 90c.



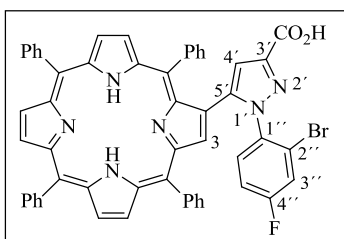
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃/CD₃OD): δ = 8,89-8,62 (7H, m, H- β), 8,23-8,19 (4H, m, H-Ph), 8,09-7,98 (2H, m, H-Ph), 7,83-7,74 (7H, m, H-Ph), 7,68-7,61 (2H, m, H-Ph), 7,46-7,35 (5H, m, H-Ph), 7,16 e 6,84 (4H, AB, J = 7,9 Hz, H-2'', 6'' e H-3'', 5''), 6,74 (1H, s, H-4') ppm. **UV-vis** (DMF): $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 421,5 (5,68), 518,5 (4,40), 552,5 (3,98), 596,5 (3,85), 653,5 (3,83) nm. **MS** (MALDI): m/z 835,2 [M+H]⁺. **HRMS-ESI(+)**: m/z calculado para C₅₄H₃₆ClN₆O₂ [M+H]⁺ 835,2583, obtido 835,2594.

2-(3-Carboxi-1-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-5-il)-5,10,15,20-tetrafenilporfirina, 90d.



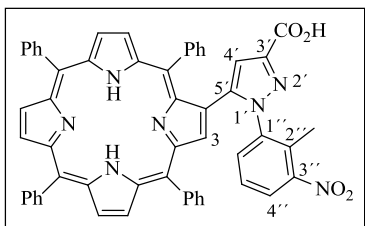
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃/CD₃OD): δ = 8,89 (7H, m, H- β), 8,21-8,15 (8H, m, H-Ph), 7,80-7,63 (12H, m, H-Ph), 7,25 e 7,18 (4H, AB, J = 7,4 Hz, H-2'', 6'' e H-3'', 5''), 6,88 (1H, s, H-4'), -2,72 (2H, s, NH) ppm. **UV-vis** (DMF): $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 420,0 (5,49), 516,0 (4,25), 550,0 (3,85), 593,0 (3,74), 648,0 (3,60) nm. **MS** (MALDI): m/z 846,3 [M+H]⁺. **HRMS-ESI(+)**: m/z calculado para C₅₄H₃₆N₇O₄ [M+H]⁺ 846,2979, obtido 846,2953.

2-(1-(2-bromo-4-fluorofenil)-3-carboxi-1H-pirazol-5-il)-5,10,15,20-tetrafenilporfirina, 90e.



RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃:CD₃OD): δ = 8,83-8,59 (7H, m, H- β), 8,20-8,06 (7H, m, H-Ph), 7,89-7,47 (13H, m, H-Ph), 7,26-7,15 (2H, m, H-3'' e H-6''), 6,84-6,82 (1H, m, H-5''), 6,43 (1H, s, H-4') ppm. **UV-vis** (DMF): $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 420,0 (5,60), 516,0 (4,32), 549,0 (3,96), 593,0 (3,83), 650,0 (3,65) nm. **MS** (MALDI): m/z 897,2 [M+H]⁺. **HRMS-ESI(+)**: m/z calculado para C₅₇H₄₄BrFN₆O₂ [M+H]⁺ 897,1983, obtido 897,1988.

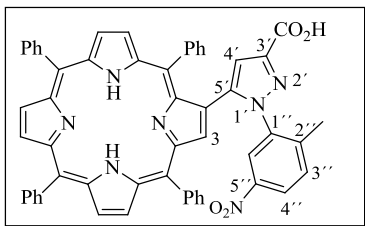
2-(3-Carboxi-1-(2-metil-3-nitrofenil)-1H-pirazol-5-il)-5,10,15,20-tetrafenilporfirina, 90f.



RMN de ^1H (300 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$): δ = 8,84-8,78 (7H, m, H- β), 8,20-8,18 (8H, m, H-Ph), 7,97-7,68 (9H, m, H-Ph), 7,66-7,53 (4H, m, H-Ph e H-6''), 7,23 (1H, d, J = 7,1 Hz, H-4'), 7,10 (1H, t, J = 7,1 Hz, H-5''), 6,46 (1H, s, H-4''), 2,25 (3H, s, CH_3) ppm. **UV-vis** (DMF): $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ)

423,0 (5,54), 520,0 (4,28), 553,0 (3,90), 598,0 (3,77), 652,5 (3,75) nm. **MS** (MALDI): m/z 860,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HRMS-ESI(+)**: m/z calculado para $\text{C}_{55}\text{H}_{38}\text{N}_7\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 860,2980, obtido 860, 2963.

2-(3-Carboxi-1-(2-metil-5-nitrofenil)-1H-pirazol-5-il)-5,10,15,20-tetrafenilporfirina, 90g.



RMN de ^1H (300 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$): δ = 8,84-8,59 (7H, m, H- β), 8,34-8,16 (8H, m, H-Ph), 8,02-7,38 (15H, m, H-Ph, H-3'', H-4'' e H-6''), 6,58 (1H, s, H-4'), 2,26 (3H, s, CH_3) ppm. **UV-vis** (DMF): $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 423,0 (5,42), 521,0 (4,18), 553,0 (3,84), 596,0 (3,69), 652,0 (3,70) nm. **MS**

(MALDI): m/z 860,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HRMS-ESI(+)**: m/z calculado para $\text{C}_{55}\text{H}_{38}\text{N}_7\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 860,2980, obtido 860, 2961.

CAPÍTULO 4

*-Estudos de funcionalização de 2-formil-5,10,15,20-
-tetrafenilporfírina. Síntese de novos derivados
porfírina-pirazol -*

4 Estudos de funcionalização de 2-formil-5,10,15,20-tetrafenilporfirina. Síntese de novos derivados porfirina-pirazol

4.1 Preâmbulo

No seguimento do capítulo anterior e com o objetivo de preparar outros derivados porfirina-pirazol, por uma metodologia alternativa às reações de ciclo-adição 1,3-dipolar, foram preparados derivados porfirínicos do tipo **91**, funcionalizados na posição 2 com cetonas α,β -insaturadas. Estes foram posteriormente usados como substratos em reações com hidrazinas para a formação do respetivo núcleo pirazólico.

Assim, neste capítulo serão descritos os resultados obtidos nas reações do tipo condensação aldólica realizadas entre a 2-formil-TPP e uma série de cetonas aromáticas (acetofenonas), com o objetivo de preparar os respetivos derivados porfirínicos com unidades cetónicas α,β -insaturadas (de tipo calcona). Modelando as condições experimentais, verificou-se que os derivados de tipo porfirina-calcona **91** podem ser isolados como produto maioritário ou serem convertidos nos derivados **92** e **93** de uma forma simples e versátil (Figura 40).²⁶³

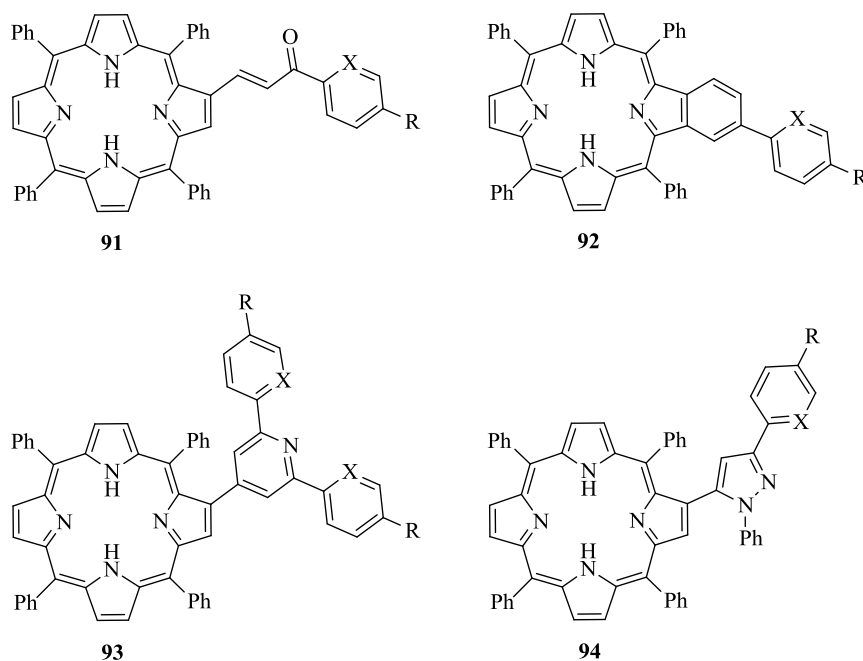


Figura 40. Estruturas dos ligandos 91-94.

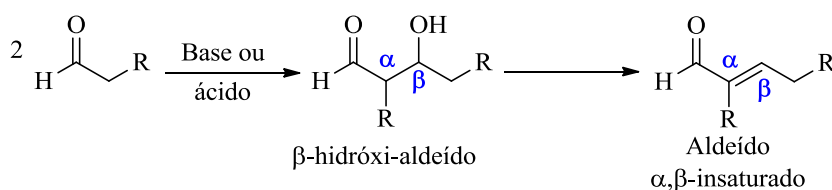
Neste capítulo será ainda descrita, no seguimento do trabalho apresentado no capítulo 3, a síntese de novos derivados porfirina-pirazol 1,3,5-trissubstituídos **94** através de reações entre derivados do tipo porfirina-calcona **91** e hidrazinas, nomeadamente, a fenil-hidrazina.

A síntese dos compostos aqui descritos, pode ser particularmente relevante devido à potencialidade que alguns destes derivados podem apresentar em áreas específicas, como a química supramolecular ou como “templates” para a preparação de outros compostos. De facto, no capítulo 5 serão apresentados os resultados dos testes realizados com os compostos **91-94** e **105** como potenciais quimiossensores para o reconhecimento molecular de cátions metálicos.

4.2 Introdução

4.2.1 Reação de condensação aldólica

Reações do tipo condensação aldólica são um dos métodos mais utilizados em química orgânica para a preparação de novas ligações C-C. Este tipo de reação foi descrito pela primeira vez em 1864 por Aleksander Borodin, ao adicionar sódio ao pentanal. Após tratamento da mistura reacional com água, obteve uma complexa mistura de produtos e percebeu que um desses produtos poderia ser resultante da condensação de duas moléculas de pentanal com eliminação de uma molécula de água, levando à formação de um aldeído α,β -insaturado (Esquema 38).²⁶⁴ Como o produto primário da reação tinha dois grupos funcionais diferentes, um aldeído (**ald**) e um álcool (**ol**), anos mais tarde esta reação foi denominada de condensação aldólica.²⁶⁵



Esquema 38. Preparação de aldeídos α,β -insaturados *via* reação de condensação aldólica.

Estratégias sintéticas que envolvem reações de condensação aldólica, têm sido relevantes para a preparação de diversas classes de compostos com importantes atividades biológicas, como por exemplo, polipropionatos, policetídeos, macrolídeos, e α -hidroxiésteres terciários.²⁶⁶

A condensação aldólica pode envolver duas moléculas do mesmo aldeído ou cetona, ou duas moléculas do composto carbonilo diferentes, sendo neste caso designada por condensação aldólica cruzada. Este tipo de reação é geralmente realizada na presença de quantidades catalíticas de ácido ou base.²⁶⁷

A reação de Claisen-Schmidt é um caso particular da reação de condensação aldólica cruzada em que se utiliza, em geral, uma acetofenona e um benzaldeído. Nesta reação, o passo de desidratação ocorre geralmente espontaneamente à temperatura ambiente, obtendo-se diretamente como produto da reação uma cetona α,β -insaturada. Esta cetona

pode apresentar configuração *cis* ou *trans* em relação à nova ligação C=C formada, no entanto, a predominante é a forma *trans*.

Em síntese orgânica, a utilização da reação de condensação aldólica cruzada é a mais interessante. No entanto, este tipo de reação pode levar à ocorrência de reações paralelas, onde se incluem reações de policondensação e adições de Michael. Apesar deste facto, o potencial sintético destas reações é bastante elevado, nomeadamente pela possibilidade de se formar anéis de cinco e seis lados através de reações de anelação de Robinson. Ciclizações que levam à formação de anéis de três, quatro ou com mais de seis membros são menos comuns, devido a problemas de entropia e entalpia da reação.^{268,269}

A preparação de sistemas cetónicos α,β -insaturados é particularmente relevante devido à potencialidade que estes derivados têm para serem usados em medicina, devido ao largo espectro de atividade biológica, nomeadamente como agentes anticancerígenos, anti-inflamatórios, antifúngicos, antivirais ou no tratamento da obesidade (Figura 41).²⁷⁰

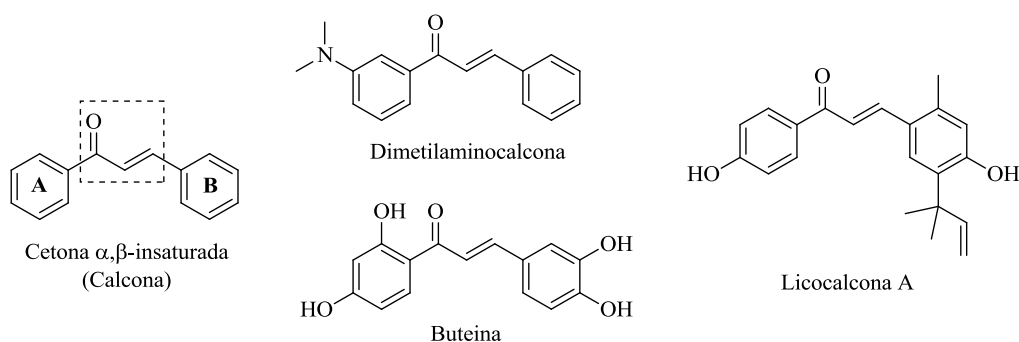


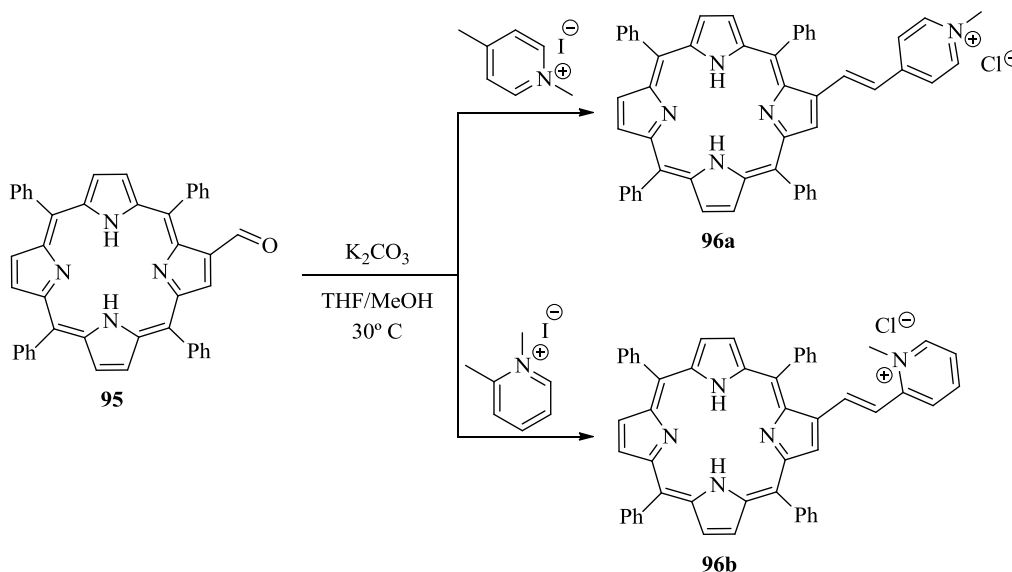
Figura 41. Exemplo de cetonas α,β -insaturadas com significativa atividade biológica.

Além da sua atividade biológica, as calconas têm uma elevada ocorrência natural e do ponto de vista sintético são importantes precursores para a preparação de outros compostos naturais,²⁷¹ podendo também ser aplicadas em outras áreas como a óptica.²⁷² O grupo de química orgânica da Universidade de Aveiro, tem utilizado a reação de condensação aldólica para a preparação de cetonas α,β -insaturadas (calconas) precursoras de flavonas, pirazóis ou 2-estirilcromonas, tendo o estudo da atividade biológica de alguns destes compostos apresentado boas atividades antioxidantes, antitumorais entre outras.²⁷³

4.2.2 Macrociclos porfirínicos em reações do tipo condensação aldólica

No que se refere à funcionalização de derivados porfirínicos com sistemas α,β -insaturados, existem alguns trabalhos reportados na literatura que descrevem a preparação deste tipo de compostos por diferentes abordagens sintéticas.

Em 2005, Silva e colaboradores^{84c} descreveram a preparação dos derivados **96a** e **96b** (Esquema 39) com rendimentos de 60% e 65%, respetivamente, através de reação do tipo condensação aldólica. A preparação destes derivados com núcleos piridínio foi realizada por reação da 2-formil-TPP **95** com iodeto de 1,4- ou 1,2-dimetilpiridínio na presença de K_2CO_3 , que originou ao fim de 1 hora a 30 °C, os respetivos derivados catiónicos monossustituídos **96a** e **96b**. Estes compostos apresentaram uma elevada atividade antiviral no *Herpes simplex tipo I* (HSV-1), nomeadamente o derivado **96a** que numa concentração 0,5 μ M e 5 minutos de irradiação com luz visível, conseguiu inativar 97% da população viral.

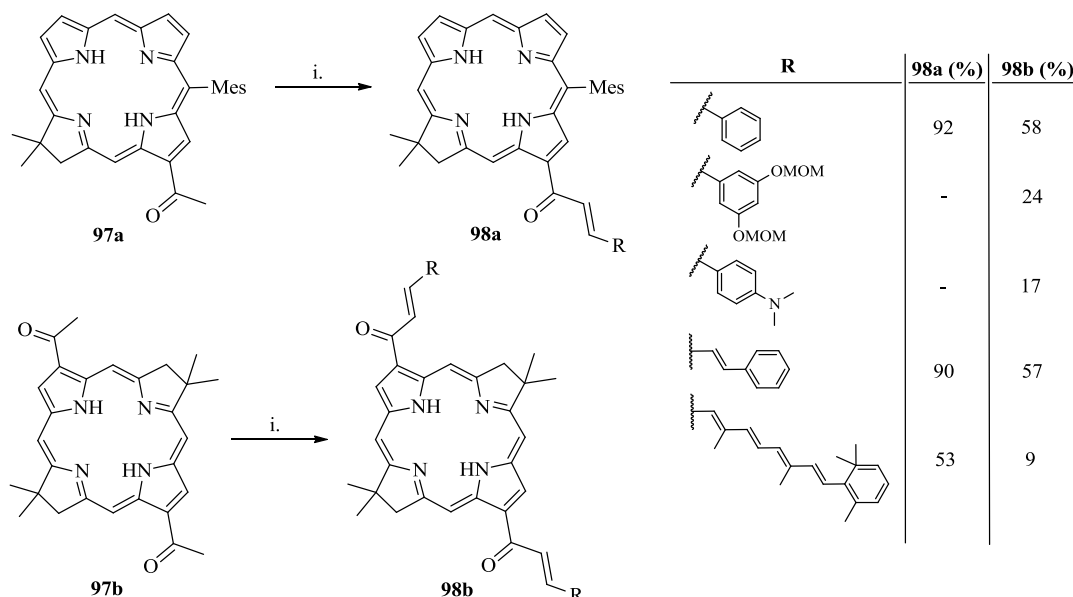


Esquema 39. Síntese de derivados porfirínicos beta funcionalizados com grupos piridínio.^{84c}

A preparação do derivado neutro do composto **96a** já tinha sido descrita anteriormente mas através de uma estratégia sintética diferente que envolvia a reação de Wittig entre um derivado da TPP funcionalizado com o sal de fosfónio na posição 2 e o piridina-4-

carbaldeído, tendo sido isolado o respetivo derivado *trans* com um rendimento de 62% e o derivado *cis* em 20%.²⁷⁴

Lindsey e colaboradores,²⁷⁵ reportaram a preparação de clorinas e bacterioclorinas, contendo cetonas α,β -insaturadas que apresentam elevados coeficientes de absorção molar na zona do vermelho do espectro de visível. Os autores, descrevem a reação de condensação entre as hidroporfirinas (clorina e bacterioclorina) contendo grupos cetónicos e uma série de aldeídos na presença de hidróxidos alcalinos e sob irradiação de micro-ondas (Esquema 40). Os derivados α,β -insaturados foram obtidos com rendimentos entre os 53% e 92% para os derivados de tipo clorina **98a** e entre os 9% e 58% para as bacterioclorinas **98b**. Nesta reação de condensação aldólica o macrociclo funciona como nucleófilo.²⁷⁵



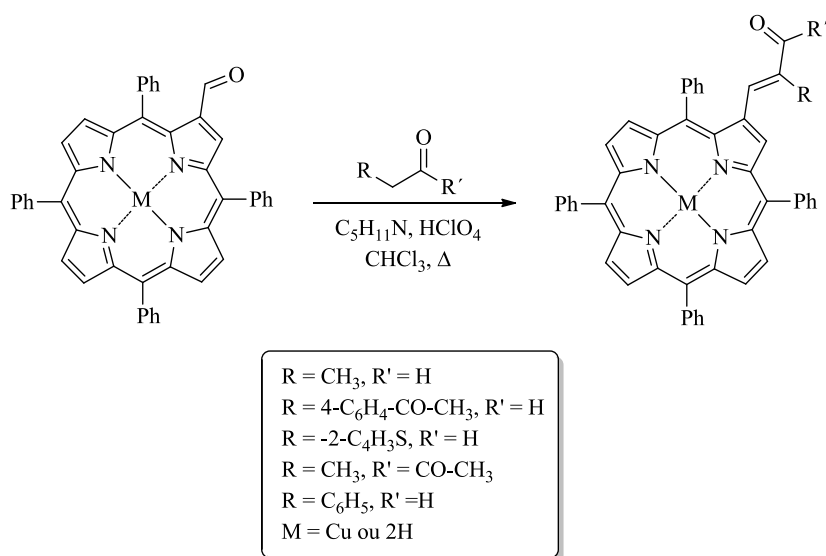
i. R-CHO, NaOH, EtOH, MW, 80 °C.

Esquema 40. Síntese de clorinas e bacterioclorinas com substituintes de tipo cetónico α,β -insaturados descrita por Lindsey.

Como já foi referido anteriormente, no ponto **2.2.3**, derivados porfirínicos com grupos formilo na posição 2 podem participar como substratos em inúmeras reações químicas diferentes. No entanto, existem muito poucas referências a reações de condensação destes derivados com C-H ácidos, como é o caso de cetonas com grupos α -metileno. A maior parte das reações descritas na literatura, referem reações de Knoevenagel entre 2-formilporfirinas e derivados do ácido barbitúrico ou malónico e nitroalcanos. Estas reações

requerem o uso de solventes polares com elevados pontos de ebulição e a presença de bases fortes.²⁷⁶

Ishkov e colaboradores,²⁷⁷ propuseram a síntese de derivados porfirina-calcona em condições mais suaves envolvendo uma rota sintética do tipo de Claisen-Schmidt. A reação envolve a formação *in situ* de um sal de imínio do derivado 2-formil-porfirina por reação entre a piperidina e ácido perclórico em refluxo de clorofórmio (Esquema 41). Os autores referem que a formação do sal de imínio apenas sucede na presença de aminas secundárias e que quando a reação em estudo foi testada, apenas na presença de piperidina, não ocorreu a formação do produto esperado. Além disso, estes autores testaram outros pares amina/ácido, como morfolina e ácido tetra-fluorobórico, levando à diminuição significativa do produto isolado, e quando foi usada dietilamina a reação não ocorreu.^{277a} Um outro aspeto a salientar, é o facto do produto obtido ser preparado em melhores rendimentos quando a reação ocorre na presença da 2-formil-TPP livre do que quando é utilizado o respetivo derivado de Cu(II). É de salientar ainda, que apenas os produtos da condensação com configuração *E* foram isolados.^{277b}



Esquema 41. Método desenvolvido por Ishkov para a preparação de derivados porfirina-calcona.²⁷⁷

Uma outra estratégia sintética passível de ser utilizada para a preparação de derivados porfirina-calcona, embora não envolvendo reação do tipo aldol, foi desenvolvida por Serra e colaboradores.²⁷⁸ A abordagem sintética envolveu cetonas α,β -insaturadas com grupos hidróxilo, previamente preparadas, e grupos carbóxfenilo ou substituídos por átomos de

flúor. Destas reações foram isolados os respetivos derivados monossubstituídos **97a** e o derivado **97b** com rendimentos de 97% e 46%, respetivamente (Figura 42). Quando a reação ocorre na presença da 5,10,15,20-tetraquis(pentafluorofenil)porfirina, o derivado tetra-substituído **97c** é isolado com um rendimento de 33%, quando usado um largo excesso da hidroxi-calcona (nucleófilo).²⁷⁸

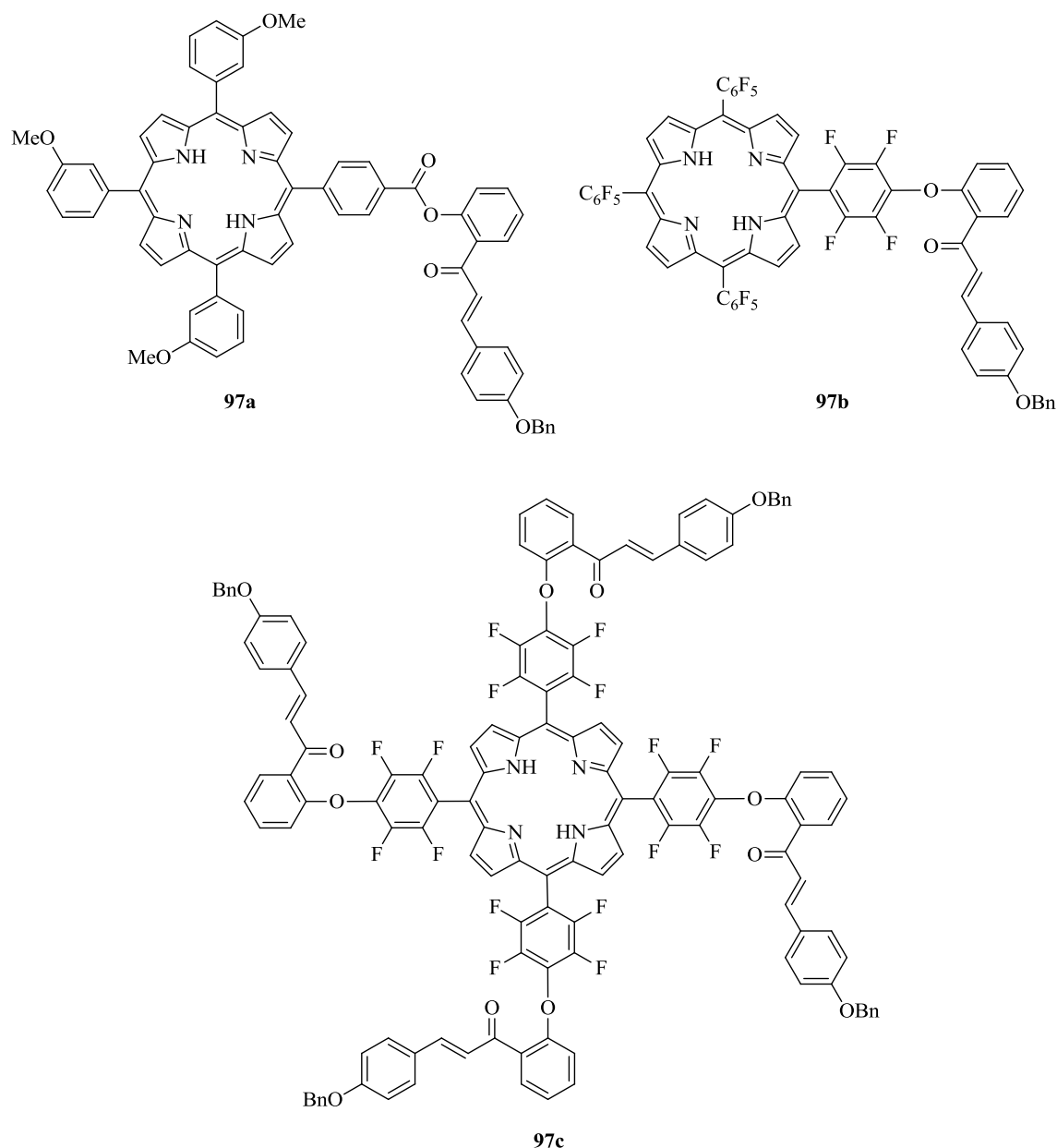


Figura 42. Derivados porfirina-calcona preparados por Serra.²⁷⁸

Uma vez que se encontram pouco descritas na literatura reações de condensação aldólica envolvendo macrociclos porfirínicos β -funcionalizados com grupos formilo,

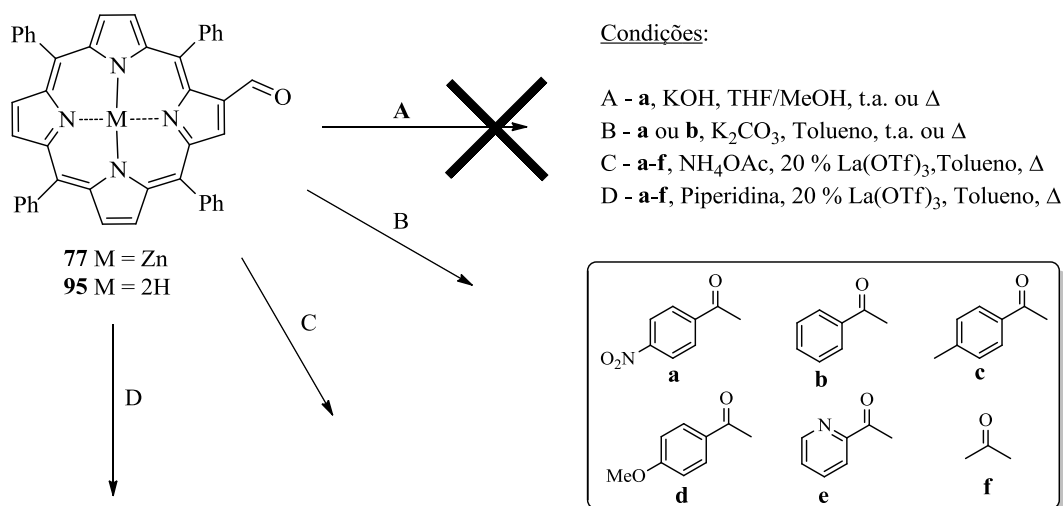
decidiu-se aprofundar o conhecimento sobre este tipo de reação, preparando derivados do tipo porfirina-calcona passíveis de serem usados como precursores de compostos de tipo porfirina-pirazol. Além disso, é de destacar o facto de se pretender encontrar uma alternativa sintética mais suave ao método já descrito na literatura e que não envolva a utilização de ácido perclórico, devido aos vapores bastante corrosivos que liberta e ao perigo de explosão que representa para quem o manuseia.

4.3 Reação de 2-formil-5,10,15,20-tetrafenilporfirina com acetofenonas

4.3.1 Estudo das condições reacionais

Tendo como objetivo a preparação de derivados do tipo porfirina-calcona através de uma estratégia sintética envolvendo reações do tipo condensação aldólica, começou-se por preparar o derivado 2-formil-TPP **95** e o correspondente complexo de zinco(II) **77** seguindo os procedimentos experimentais descritos na literatura e referidos no capítulo 3.¹³⁶

Começou-se por testar a reação de condensação aldólica entre o complexo de Zn(II) da 2-formil-TPP **77** com a *p*-nitroacetofenona em quantidades equimolares, recorrendo a condições clássicas para este tipo de transformação, o que implica a utilização de hidróxidos alcalinos em metanol ou etanol.²⁷⁹ No entanto, dado o carácter hidrofóbico do macrociclo porfirínico foi necessário alterar o solvente para uma mistura THF/MeOH (1:1). Assim, adicionou-se hidróxido de potássio a uma solução de *p*-nitroacetofenona em THF/MeOH e deixou-se a mistura em agitação à temperatura ambiente durante 30 minutos, para facilitar a geração prévia do respetivo enolato (Esquema 42, via A). Após este período foi então adicionado à mistura a Zn(II)-2-formil-TPP **77**. A evolução da reação foi controlada por cromatografia em camada fina (TLC), observando-se que ao fim de 24 horas em agitação à temperatura ambiente não ocorreu a formação de qualquer produto, estando presente na mistura reacional apenas os reagentes de partida. Optou-se então, por aumentar a temperatura para a temperatura de refluxo do metanol. No entanto, o controlo por TLC mostrou que ao fim de 48 horas estas condições também não favoreciam a formação de novos produtos. O aumento do número de equivalentes de um para três equivalentes, quer de KOH quer de *p*-nitroacetofenona também não alterou a eficiência do processo.



Esquema 42. Condições testadas para a preparação de derivados porfirínicos *beta* funcionalizados com cetonas α,β -insaturadas.

Optou-se então por utilizar a porfirina β -formilada não complexada **95**, para tentar promover a reação de condensação aldólica, uma vez que a proteção do interior do macrociclo com zinco parece induzir um menor carácter eletrófilo ao grupo carbonilo. Foi então utilizada a 2-formil-TPP **95**, nas condições anteriores (Esquema 42, via A), e mais uma vez não se verificou a formação de produtos de reação. Colocou-se então a hipótese de se tratar de um problema de solubilidade das porfirinas de partida **77** e **95** no sistema de solventes testados.

Partindo do princípio que a falta de reatividade observada na mistura se deve ao elevado carácter hidrofóbico dos macrociclos porfirínicos em estudo, e com o intuito de melhorar a sua solubilidade, alterou-se o solvente para tolueno. Devido a esta modificação achou-se pertinente substituir também a base anterior, KOH, por K_2CO_3 (Esquema 42, via B). Optou-se por este sal, uma vez que este já se tinha mostrado eficiente anteriormente em reações do tipo condensação aldólica envolvendo porfirinas.^{84d}

Usando estas novas condições reacionais, à temperatura ambiente também não se verificou a formação de novos derivados ao fim de um período de 48 h. No entanto, quando a temperatura foi elevada para a temperatura de refluxo do tolueno foi possível observar ao fim de 48 horas de reação, o consumo parcial do derivado formilado **95** com o concomitante aparecimento de dois novos produtos. A reação foi terminada seguindo os procedimentos usuais de “work-up” (lavagem, extração e secagem) e após cromatografia em coluna foram separadas três frações diferentes. A fração menos polar foi isolada com

Apesar do tempo reacional e da temperatura utilizada serem relativamente elevados, a utilização de K_2CO_3 como base e tolueno como solvente na condensação da acetofenona *para*-substituída com grupo nitro e a 2-formil-TPP **95** (Esquema 43), conduziu à formação do derivado porfirina-calcona **91a** esperado, em rendimentos apreciáveis, e ainda à da nova benzoporfirina **92a**.

Uma vez encontradas condições reacionais que permitiram obter o produto porfirínico pretendido com um grupo cetona α,β -insaturado, decidiu-se verificar se a eficiência do processo se mantinha na presença do complexo de zinco **77**. Após 48 horas de reação, usando K_2CO_3 em tolueno a refluxo, verificou-se por cromatografia em camada fina, a presença apenas do macrociclo de partida. Assim, pode-se concluir que a presença do metal no interior do macrociclo porfirínico provoca uma redução acentuada do carácter eletrofílico do grupo carbonilo, inviabilizando a reação de condensação aldólica.

Com o propósito de preparar uma família de derivados porfirina-calcona com diferentes propriedades eletrónicas no anel aromático ligado à posição β da função cetona α,β -insaturada, decidiu-se estudar a reatividade de outras acetofenonas nas condições descritas no Esquema 43. Começou-se por substituir a *p*-nitroacetofenona pela acetofenona.

A acetofenona mostrou-se mais reativa do que o derivado *p*-nitrossubstituído, pois ao fim de 48 horas, quando se terminou a reação, toda a porfirina **95** tinha sido consumida. Foram isolados apenas dois produtos da reação: uma fração maioritária com um R_f superior ao do macrociclo de partida, isolada com um rendimento de 56% e constituída pelo derivado benzoporfirínico **92b** ($m/z = 741,3$), e uma fração minoritária isolada com um rendimento de 15% constituída pelo derivado porfirina-calcona **91b** (Figura 43).

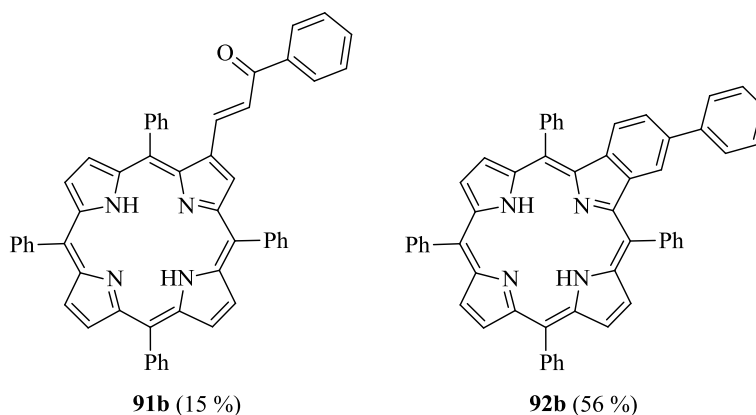
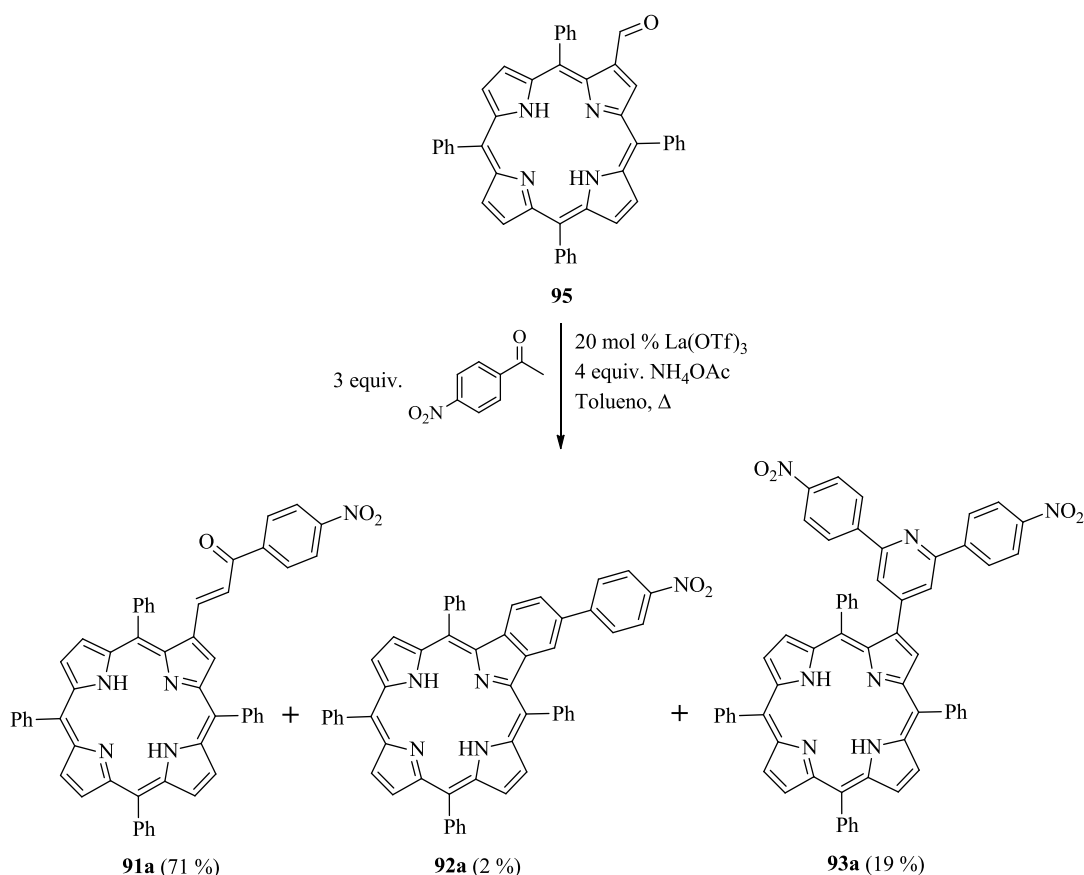


Figura 43. Estruturas dos compostos **91b** e **92b** e respetivos rendimentos.

Nas condições indicadas no Esquema 43, a reação de formação do produto porfirina-calcona desejado parece ser favorecida quando se usa uma acetofenona *p*-substituída com um grupo sacador de elétrons. No entanto, quando se utiliza a acetofenona mais simples, sem substituintes, para além de ser mais reativa, levando a um consumo total da porfirina de partida, favorece a formação do derivado do tipo benzoporfirina em detrimento do derivado porfirina-calcona pretendido.

Na tentativa de aumentar o rendimento da síntese de derivados porfirina-calcona, adaptaram-se as condições descritas por Duggineni e colaboradores²⁸⁰ para este tipo de condensações, onde se recorre à utilização de NH_4OAc em tolueno para gerar o enolato. Decidiu-se ainda utilizar quantidades catalíticas (20 mol%) de triflato de lantânio (Esquema 44) para ativar o grupo carbonilo, facilitando o ataque do enolato. A escolha recaiu sobre este ácido de Lewis pois já demonstrou ser um excelente catalisador, nomeadamente em reações envolvendo porfirinas e onde a presença de água é uma limitação.²⁸¹



Esquema 44. Reação de condensação aldólica entre a 2-formil-TPP 95 e a *p*-nitroacetofenona, adaptando as condições descritas por Duggineni.²⁸⁰

A reação entre o composto **95** e a *p*-nitroacetofenona foi realizada nas condições apresentadas no Esquema 44 e a sua evolução foi controlada por cromatografia em camada fina. Ao fim de 8 horas, foi possível observar o consumo total da porfirina de partida e o surgimento na placa cromatográfica de três frações. Estas foram isoladas por ordem decrescente de R_f com rendimentos de 8%, 71% e 19% e a análise espectroscópica revelou tratarem-se dos derivados **92a**, **91a** e **93a**. Nestas condições, foi ainda isolado uma fração bastante mais polar em quantidades vestigiais (< 1%) e cujo espectro de massa apresenta um pico com valor de $m/z = 955$. Constatou-se, após análise por RMN de ^1H , ^{13}C e técnicas bidimensionais (COSY, HSQC e HMBC), que esta fração é constituída pelo composto porfirínico 1,5-dicetónico **100** (Figura 44).

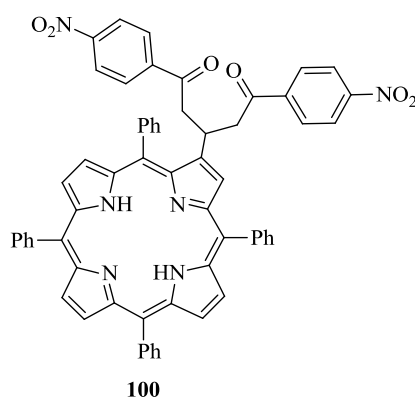
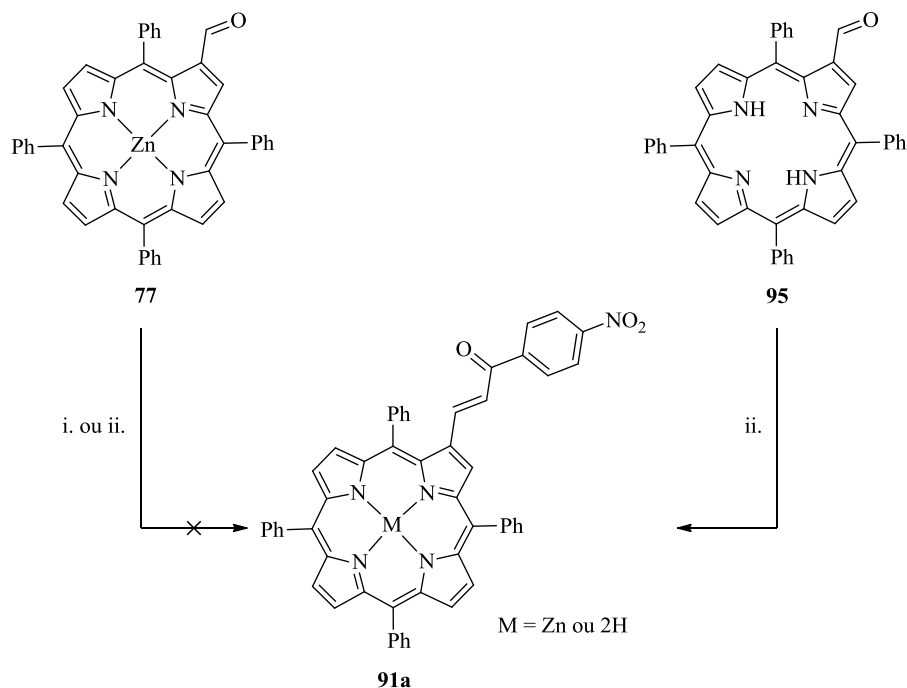


Figura 44. Estrutura do derivado 1,5-dicetónico **100**.

De facto, a utilização de NH_4OAc e $\text{La}(\text{OTf})_3$ neste tipo de reações permitiu aumentar o rendimento do produto esperado **91a**, apesar de favorecer o aparecimento de um outro derivado que até aqui, nas condições testadas, ainda não tinha sido observada a sua formação.

Com o objetivo de perceber a relevância que a presença de $\text{La}(\text{OTf})_3$ tinha no desenvolvimento da reação e verificar se as novas condições reacionais testadas seriam passíveis de ser aplicadas ao complexo de $\text{Zn}(\text{II})$ **77**, decidiu-se efetuar as experiências apresentadas no Esquema 45. Os estudos realizados permitiram tirar duas ilações bastante significativas. A primeira é que a presença do ião de zinco no interior do macrociclo mais uma vez não é favorável à reação de condensação aldólica. Por outro lado, verificou-se ainda que a reação do derivado **95** na ausência de $\text{La}(\text{OTf})_3$ conduz a uma diminuição drástica do rendimento da porfirina-calcona **91a** de 71% para 8%. Comprovou-se assim

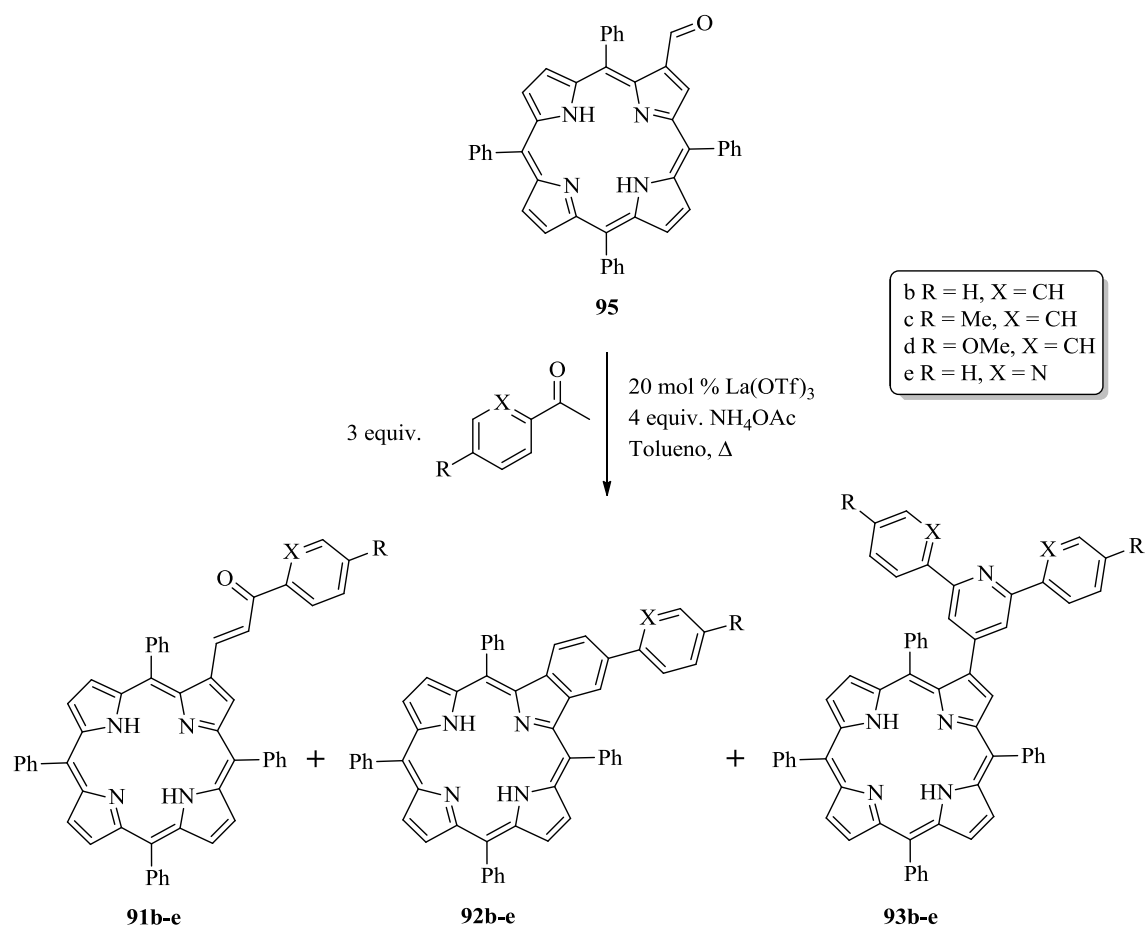
que a adição de $\text{La}(\text{OTf})_3$ aumenta o carácter eletrofílico do grupo formilo, sendo a sua presença essencial para o sucesso da reação. A sua presença no meio reacional é também crucial na formação dos derivados do tipo **92** e **93**, pois nas condições ii. descritas no Esquema 45, não foi observada a formação de nenhum destes dois derivados.



- i. 20 mol % $\text{La}(\text{OTf})_3$, 3 equiv. *p*-nitroacetofenona, 4 equiv. NH_4OAc , tolueno, Δ .
 ii. 3 equiv. *p*-nitroacetofenona, 4 equiv. NH_4OAc , tolueno, Δ .

Esquema 45. Síntese do derivado 91a a partir de 77 e 95 usando diferentes condições reacionais.

As condições reacionais estabelecidas (NH_4OAc , $\text{La}(\text{OTf})_3$ em refluxo de tolueno) foram utilizadas na reação de condensação aldólica do macrociclo porfirínico **95** com uma série de acetofenonas (ver Esquema 46) e os resultados obtidos são apresentados na Tabela 12.



Esquema 46. Preparação dos derivados 91-93.

Tabela 12. Produtos obtidos na reação do composto 95 com aril-metilcetonas.

Entrada	Cetona	Tempo (h)	91 (%)	92 (%)	93 (%)	Rend. Global (%)
1	a	8	71	8	19	98
2 ^a		8	9	15	58	82
3	b	2	-	14	68	82
4	c	4	-	22	61	83
5	d	2,5	46	6	10	62
6 ^a		2,5	6	26	55	87
7	e	3	40	19	23	82
8 ^a		3	10	29	45	84

^a - Cetona (5 equiv.), NH₄OAc (8 equiv.), La(OTf)₃ (20 mol%), tolueno, refluxo.

As reações de condensação aldólica com a acetofenona e *p*-metilacetofenona ocorreram com o consumo total do composto de partida **95**, ao fim de 2 e 4 horas, respetivamente, tendo sido isoladas em ambas as reações apenas duas frações (Tabela 12, entradas 3 e 4). A análise por espectrometria de massa revelou que as frações resultantes da reação com a acetofenona apresentam picos com valores de m/z 741,3 e m/z 843,3, enquanto as frações isoladas da reação com a *p*-metilacetofenona apresentam picos com valores de m/z 755,2 e m/z 872,3. A análise por RMN de ^1H conjuntamente com os dados obtidos por espectrometria de massa, permitiram depreender que os derivados isolados se tratam dos respetivos derivados do tipo benzoporfirina, **92b** (14%) e **92c** (22%), e os derivados do tipo porfirina-piridina, **93b** (68%) e **93c** (61%). As duas reações descritas apresentam um valor de rendimento global de $\approx 83\%$.

A reação com *p*-metoxiacetofenona nas mesmas condições ao fim de 2,5 horas, permitiu isolar o respetivo derivado porfirina-calcona **91d** com um rendimento de 46% e os derivados **92d** e **93d** com rendimentos de 6% e 10%, respetivamente (Tabela 12, entrada 5). Apesar de nestas condições o rendimento global da reação, e de cada um dos compostos resultantes, ser inferior aos rendimentos obtidos nas reações anteriores, estas foram as condições que permitiram obter uma melhor razão entre o tempo de reação e os rendimentos dos compostos isolados, tendo sido possível recuperar ainda 22% do composto de partida **95**. Observou-se que o prolongamento do tempo de reação levou a uma diminuição ainda mais acentuada no rendimento dos produtos isolados, caindo o rendimento do composto **91d** para $\approx 20\%$ e dos compostos **92d** e **93d** para 6% e 4%, respetivamente, sem recuperação do composto de partida **95**; nestas condições observou-se uma mancha intensa de cor castanha na base do TLC, provavelmente devido a degradação dos compostos presentes na mistura reacional.

A reação de condensação aldólica com a 1-(piridin-2-il)-etanona conduziu à formação dos derivados **91e**, **92e** e **93e** com rendimentos de 40%, 19% e 23%, respetivamente, após 3 horas de reação, com consumo total de **95** e um rendimento global de 82% (Tabela 12, entrada 7).

Assim, percebeu-se que a reação nas condições indicadas no Esquema 46, permite o isolamento do derivado porfirina-calcona **91**, dependendo do substituinte na posição *para* do anel acetofenona, com rendimentos que variaram entre o moderado e o bom. De facto, quando são usadas acetofenonas sem substituintes desativantes, o derivado porfirina-

calcona não é isolado ou é isolado em quantidades vestigiais. Ocorre ainda a formação de derivados do tipo benzoporfirina e do tipo porfirina-piridina, em rendimentos que variam entre o baixo e o aceitável.

Apesar das condições em estudo nem sempre permitirem obter o derivado porfirina-calcona pretendido, surpreendentemente, ocorre a formação de novos compostos cuja preparação nestas condições à partida seria inesperada; nomeadamente, os derivados do tipo benzoporfirina **92a-e**. Assim, e na tentativa de incrementar os rendimentos dos compostos **92a,d,e** e **93a,d,e**, decidiu-se prolongar o tempo de reação. Constatou-se que se a mistura reacional permanecer em agitação durante 24 horas, a quantidade de derivado porfirina-calcona isolada é significativamente menor. Em alternativa, e de modo a evitar o aumento do tempo de reação, decidiu-se alterar o número de equivalentes de acetofenona para 5 equiv. e de NH₄OAc para 8 equiv. Nestas condições, foi possível reduzir a quantidade do derivado porfirina-calcona isolado para rendimentos inferiores a 10% e aumentar significativamente a quantidade dos respetivos derivados benzoporfirina **92** e do tipo porfirina-piridina **93** (ver Tabela 12, entradas 2, 6 e 8).

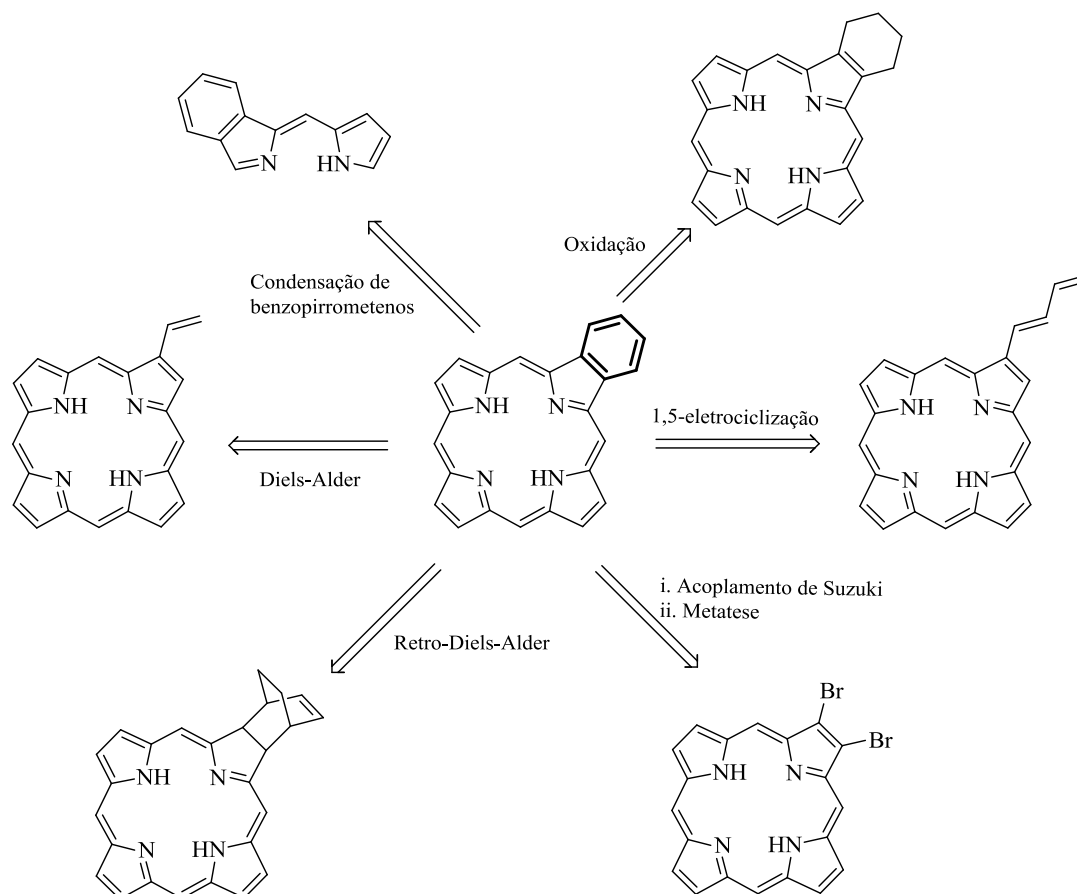
4.3.2 Considerações mecanísticas

A formação de derivados do tipo benzoporfirina através de reações do tipo condensação aldólica representa uma alternativa bastante interessante aos métodos de síntese desta classe de macrociclos porfirínicos.

Na literatura, são reportados várias metodologias sintéticas para a preparação de derivados porfirínicos com sistemas π estendidos do tipo benzoporfirina (Esquema 47). De entre esses métodos destacam-se a condensação envolvendo benzopirrometenos,²⁸² oxidação de di-hidro-benzoporfirinas com DDQ,²⁸³ reações de Diels-Alder envolvendo vinil-porfirinas^{237,239,284} e retro-Diels-Alder,²⁸⁵ acoplamento de Suzuki seguido de metátese²⁸⁶ ou ainda reações de eletrociclicização.^{84e}

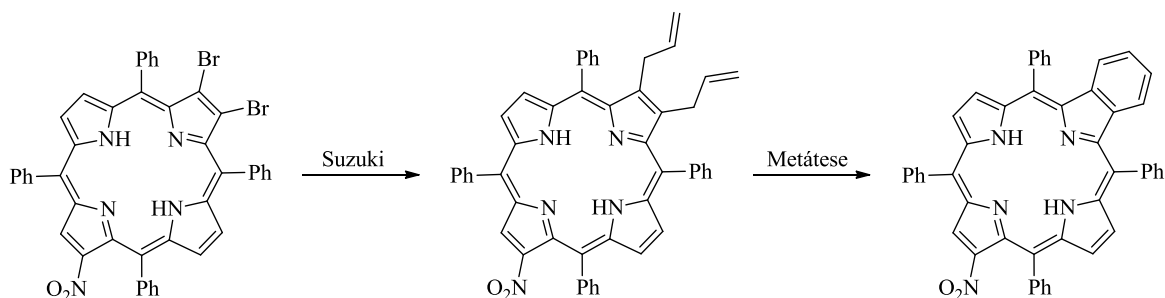
Callot foi dos primeiros a descrever a síntese de derivados do tipo benzoporfirina, usando a protoporfirina IX em reações de ciclo-adição com diferentes dienófilos.²⁸⁷ Após esta primeira descrição, outros autores estudaram mais pormenorizadamente este tipo de reação e uma das benzoclorinas sintetizadas é atualmente utilizada como principio ativo do Visudyne[®], usado como fotossensibilizador no tratamento da degeneração macular da

retina.^{284a} Vicente e colaboradores usaram uma estratégia diferente para a preparação de benzoporfirinas, obtendo-as através de precursores do tipo pirroloporfirina^{284b} *beta* fundida seguida de reação de ciclo-adição de Diels-Alder.



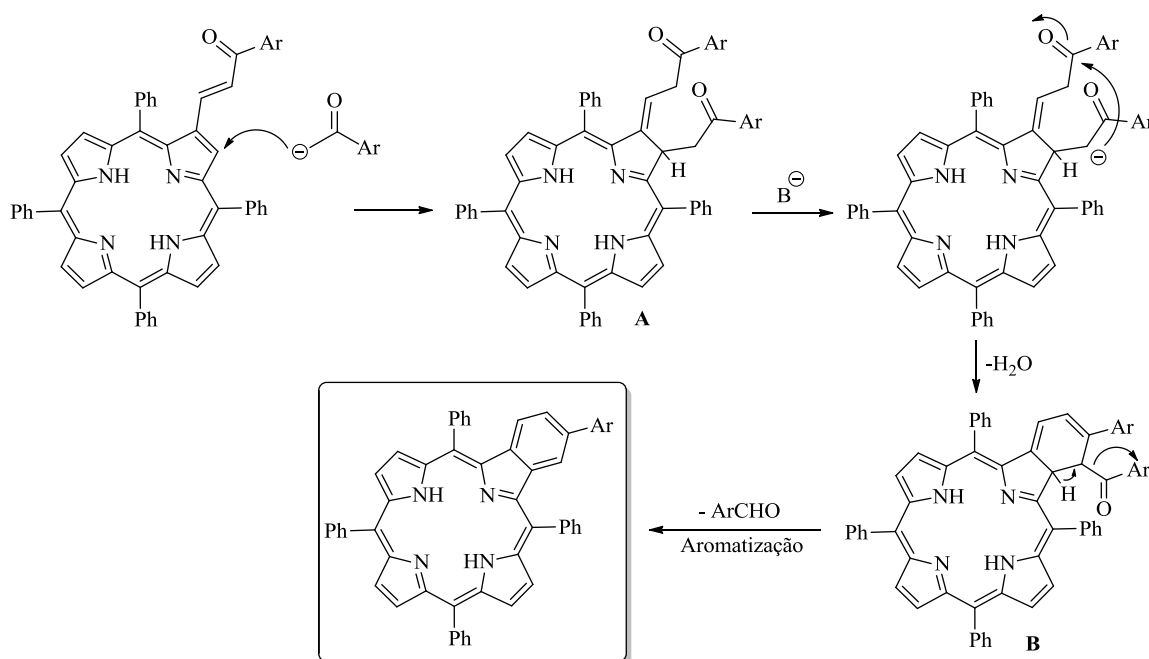
Esquema 47. Vias sintéticas para a preparação de derivados benzoporfínicos.

Mais recentemente, foram desenvolvidas rotas sintéticas para a síntese de benzoporfirinas que envolvem a condensação de isoindóis²⁸⁸ e de ftalimidas.²⁸⁹ Uma outra rota sintética disponível envolve a utilização de porfirinas *beta* bromadas que participam em reações de acoplamento de Suzuki seguida de metátese de olefinas (Esquema 48). Silva e colaboradores, mostraram ainda que a 1,5-eletrociclização de porfirinas funcionalizadas com grupos butadienilo nas posições *beta* pirrólicas conduzem à formação de derivados do tipo benzoporfirina quando submetidos a elevadas temperaturas.^{84e}



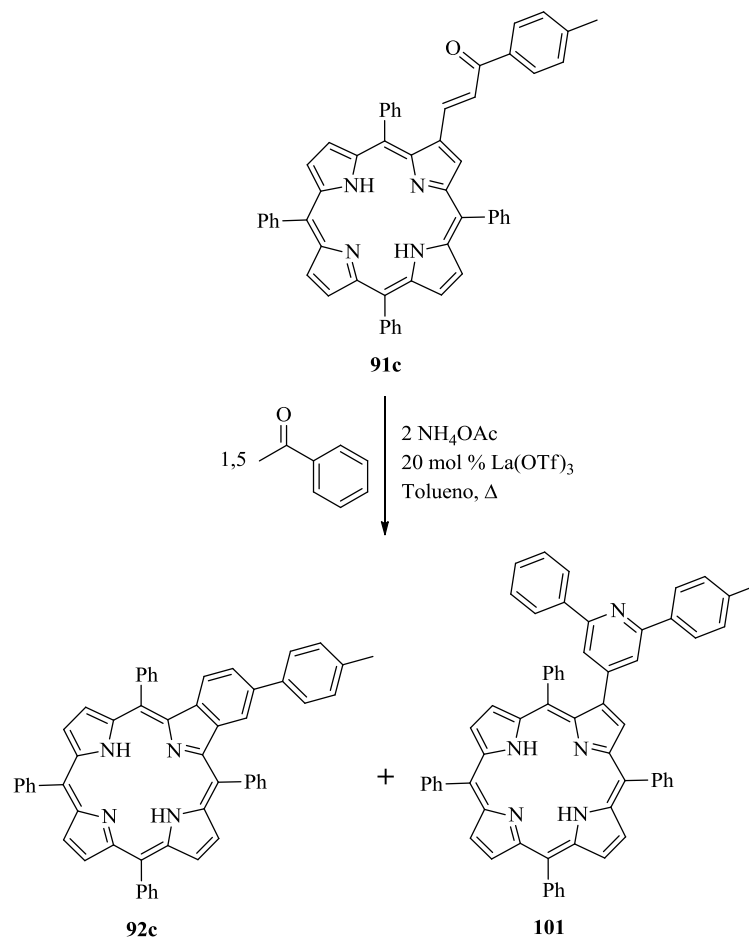
A formação de novos derivados porfirínicos *beta* funcionalizados com o núcleo piridina e a surpreendente formação de compostos do tipo benzoporfirina nas condições reacionais descritas, tornou pertinente a realização de algumas experiências que permitissem esclarecer as vias mecanísticas que levam à sua formação.

O mecanismo mais provável para a formação dos derivados benzoporfirínicos deverá envolver os passos apresentados no Esquema 49: i) adição de tipo de Michael de uma molécula de enolato à posição 3 do derivado porfirina-calcona, ii) condensação aldólica intramolecular envolvendo a espécie **A** formada e iii) aromatização do intermediário **B**.



Assim, com o intuito de confirmar o mecanismo proposto para a formação das benzoporfirinas **92**, e assumindo que esta passa pela formação da porfirina-calcona,

decidiu-se efetuar a reação entre a calcona **91c** e a acetofenona mais simples, nas condições estabelecidas como indicado no Esquema 50.

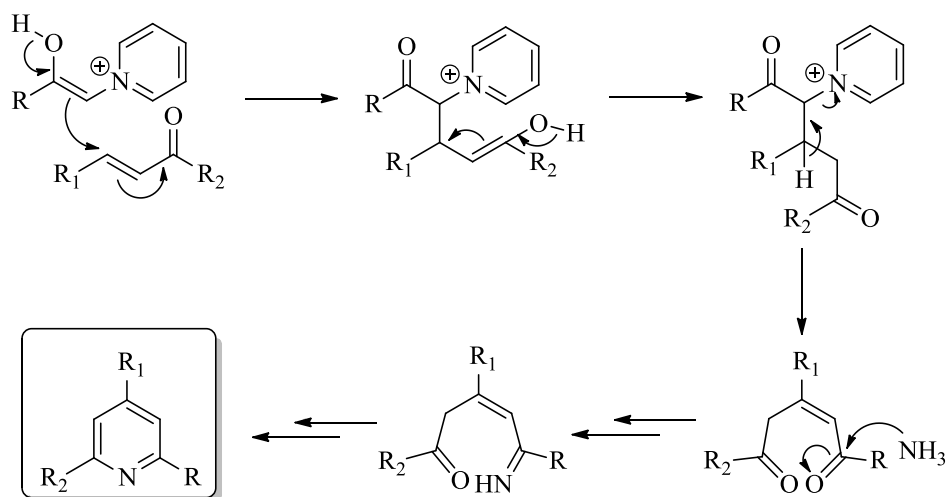


Esquema 50. Síntese de derivados do tipo benzoporfirina **92c e porfirina-piridina **101** a partir do derivado porfirina-calcona **91c**.**

Como produtos da reação isolaram-se dois compostos: a benzoporfirina **92c**, já anteriormente isolada, e o composto **101** com um rendimento de 39% e 53%, respetivamente. Com este teste confirma-se que o mecanismo proposto passará pela eliminação de uma molécula do benzaldeído, proveniente do enolato que ataca a posição 3 do anel porfirínico, e evidencia ainda que a formação dos derivados do tipo porfirina-piridina passa também pela geração do derivado porfirina-calcona.

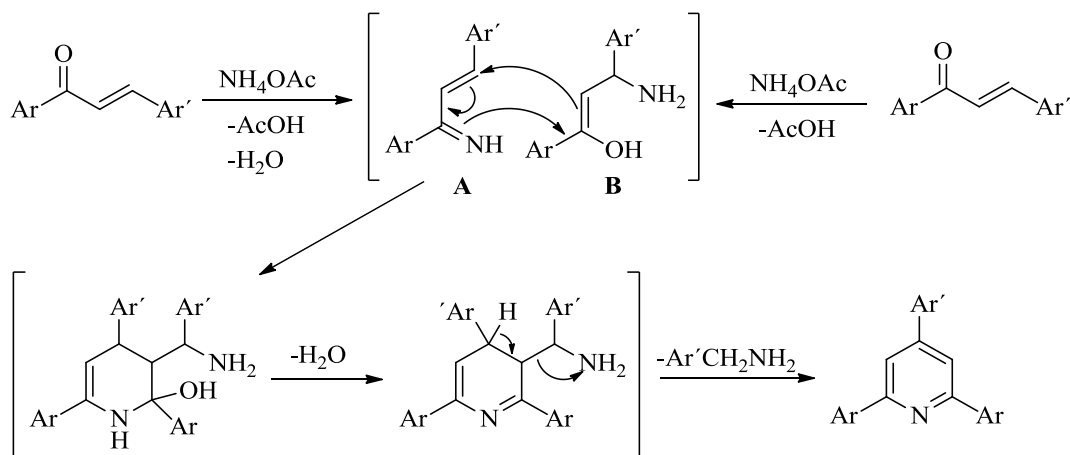
À imagem da síntese dos novos derivados do tipo benzoporfirina através do método descrito neste capítulo, também a síntese dos derivados do tipo porfirina-piridina representa uma significativa alternativa aos métodos já descritos na literatura,

nomeadamente, do derivado **93e** com um núcleo terpiridina. Assim, a formação do derivado porfirina-piridina, poderá ocorrer através de um mecanismo do tipo reação de Kröhnke, uma vez que se dá na presença de acetato de amónio. Este método é descrito na literatura para a preparação de piridinas 2,4,6-trissubstituídas (Esquema 51).²⁹⁰ Envolve, em geral, a utilização de sais de piridínio e cetonas α,β -insaturadas na presença de NH_4OAc .²⁹¹ Como alternativa, para a síntese deste tipo de piridinas existem outros métodos, como: i) a reação de acetofenonas, benzaldeídos e NH_4OAc na presença de NaOH ;²⁹² ii) reação entre benzaldeídos e cetonas na presença de NH_4OAc , sem solvente e sob irradiação de micro-ondas;²⁹³ iii) adição de β -enaminofosfatos de lítio a calconas²⁹⁴ ou ainda; iv) a reação de metilcetonas com α -cetocetonas ditioacetais na presença de NH_4OAc .²⁹⁵



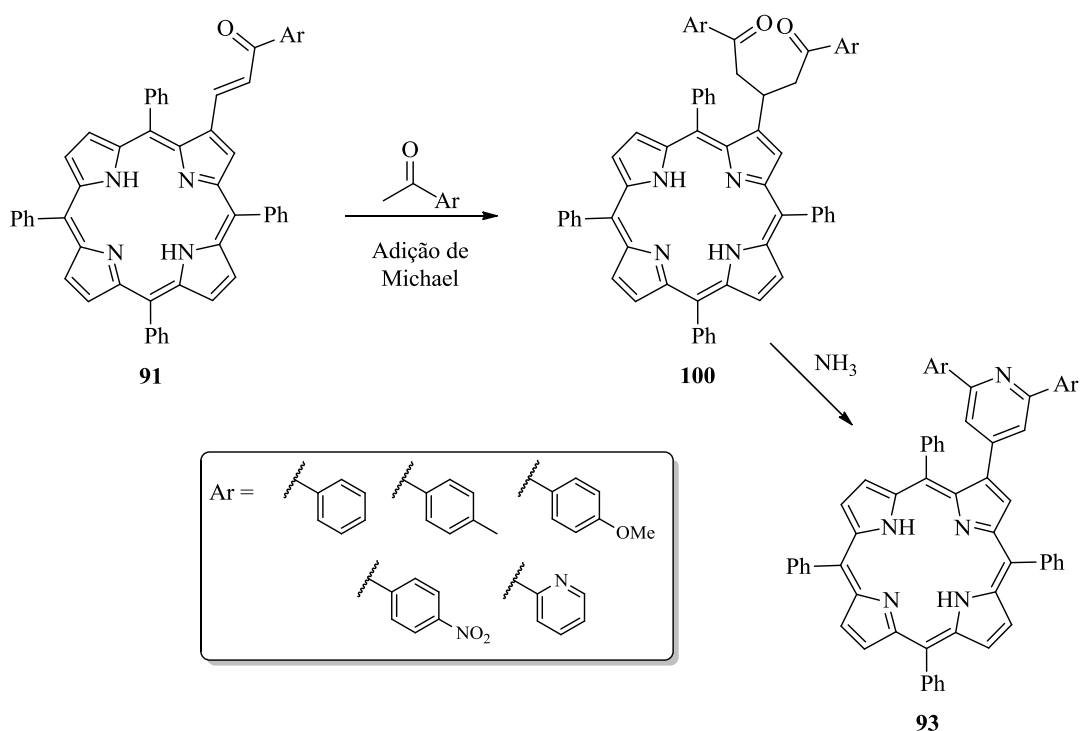
Esquema 51. Mecanismo geral para a preparação de piridinas 2,4,6-trissubstituídas através de reação de Kröhnke.

Na ausência de sais de piridínio são propostos outros mecanismos para a síntese de piridinas 2,4,6-trissubstituídas. É o caso do mecanismo proposto por Adib e colaboradores,^{291c} em que os autores sugerem que o primeiro passo envolve a adição do heterodieno (**A**) e do dienófilo (**B**) por reação da calcona com amónia. Após a reação de ciclo-adição forma-se a tetra-hidropiridina, que por desidratação seguida de aromatização oxidativa dá origem à piridina 2,4,6-trissubstituída (Esquema 52).



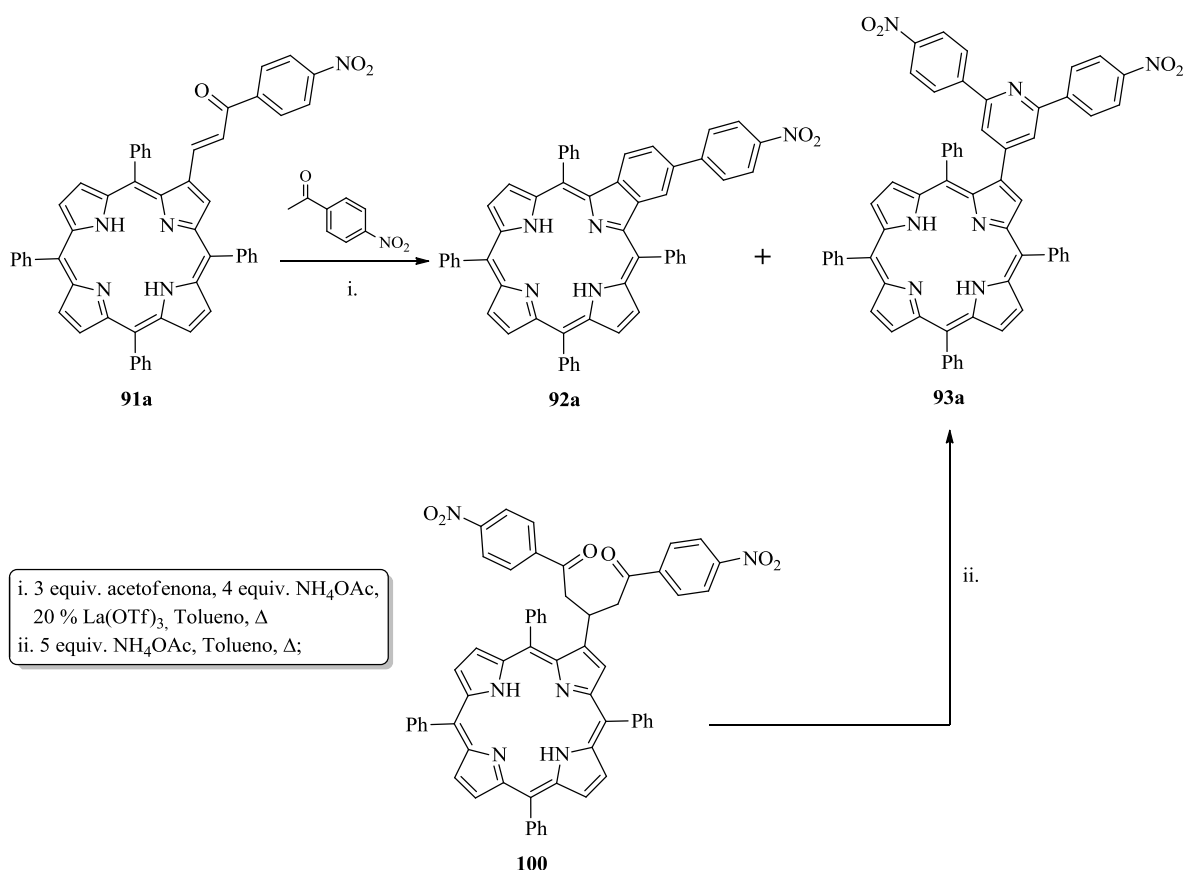
Esquema 52. Mecanismo para a síntese de piridinas 2,4,6-trissubstituídas proposto por Adib.^{291c}

No caso dos derivados porfirina-piridina aqui descritos, a sua formação deve seguir um mecanismo semelhante ao proposto por Kröhnke, embora sem a mediação do sal de piridínio (Esquema 53). Este facto, é reforçado pelo isolamento do derivado 1,5-dicetónico **100**, no caso da reação com a *p*-nitroacetofenona.



Esquema 53. Rota sintética proposta para a síntese de derivados porfirina-piridina **93** a partir de derivados porfirina-calcona **91**.

De facto, o isolamento desse derivado parece ser um claro indicador que a reação para a formação dos derivados porfirina-piridina **93** envolve também uma adição de tipo Michael, de uma molécula de enolato mas agora na posição β do núcleo de calcona. Devido à presença de amoníaco em solução, este reage com o intermediário 1,5-dicarbonílico levando à formação do anel de piridina (Esquema 53). Os dois compostos correspondentes às estruturas **92a** e **93a** isolados da reação entre a calcona-porfirina e a acetofenona é claramente um forte indicador de que a calcona é o precursor dos restantes derivados isolados nas reações aqui descritas (Esquema 54).



No entanto, para confirmar que derivados do tipo dicetónico estão envolvidos na formação dos produtos **93**, realizou-se ainda a reação entre o derivado **100** com um excesso de NH_4OAc em tolueno a refluxo. Nesta experiência, foi isolado apenas o derivado **93a** (82%), o que permitiu confirmar a hipótese proposta. Esta reação também funcionou como um auxiliar para comprovar a estrutura do derivado dicetónico **100**.

A preparação de derivados do tipo porfirina-piridina através da rota sintética descrita é particularmente relevante se tivermos em atenção que permite, pela primeira vez, a síntese de macrociclos porfirínicos *beta* funcionalizados com unidades terpiridina, como o composto **93e**.²⁶³

Têm sido descritos na literatura, compostos contendo unidades terpiridina com propriedades físico-químicas relevantes para aplicações em várias áreas, nomeadamente como sensores, catálise, materiais luminescentes, medicina, interação com biomoléculas e ainda na construção de sistemas supramoleculares.²⁹⁶

No que diz respeito a macrociclos porfirínicos contendo um ou mais grupos terpiridina, um considerável número tem sido estudado para aplicações em várias áreas, como por exemplo células solares sensibilizadas por corantes orgânicos.^{297,298} Mais recentemente, tem vindo a ser considerada a capacidade que este tipo de derivados possui para a transferência de eletrões foto-induzida.²⁹⁹

Até à data, só se encontra descrita na literatura a síntese de derivados porfirínicos com grupos terpiridina nas posições *meso* do macrociclo porfirínico do tipo das estruturas **102-104**, apresentadas na Figura 45.³⁰⁰

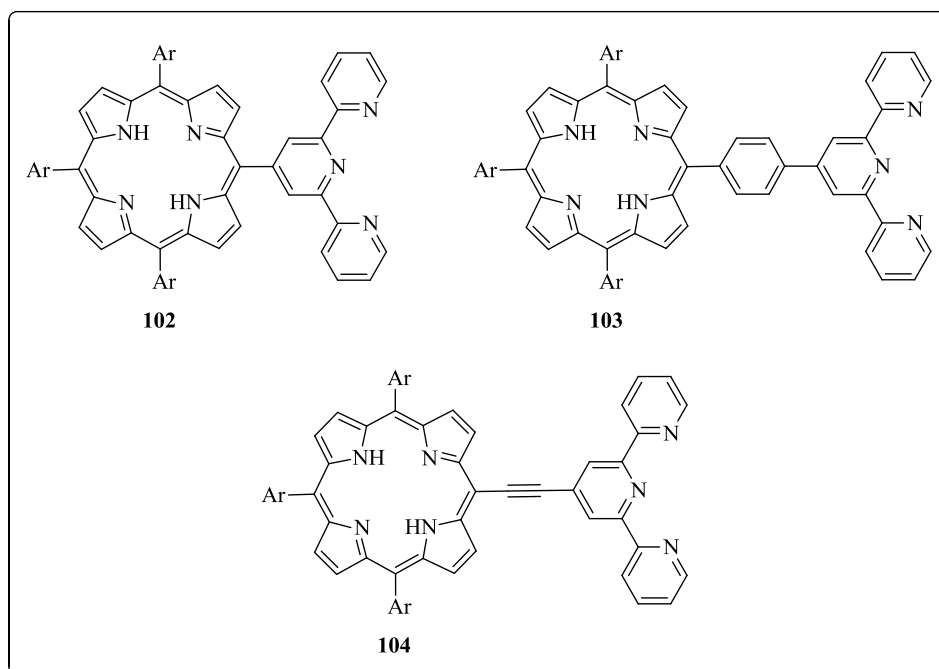
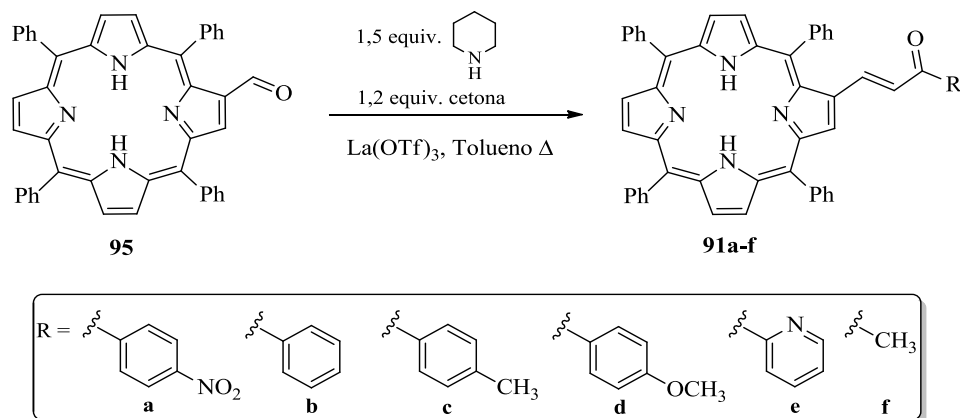


Figura 45. Macrociclos porfirínicos funcionalizados com unidades terpiridina nas posições *meso*.

A síntese destes derivados envolve a condensação de pirrol com os terpiridina-carbaldeídos adequados, recorrendo às condições de Adler ou Lindsey para a síntese de macrociclos porfirínicos; os produtos pretendidos são em geral isolados em baixos rendimentos.^{297,298a,b,c} Outra rota sintética alternativa envolve a condensação de porfirinas com a função amina no fenilo na posição *meso* do macrociclo com terpiridinas contendo grupos ácido carboxílico.³⁰¹

4.4 Reação de 2-formil-5,10,15,20-tetrafenilporfirina com acetofenonas na presença de piperidina e La(OTf)₃

Como alguns dos derivados porfirina-calcona nas condições testadas não tinham sido isolados, nomeadamente quando se utilizou a acetofenona e a *p*-metilacetofenona, decidiu-se substituir o NH₄OAc por piperidina de modo a evitar a formação dos derivados do tipo porfirina-piridina **93**. Resolveu-se ainda reduzir o número de equivalentes de acetofenona com o objetivo de minimizar as adições de Michael, devido ao excesso de enolato, quer no carbono β da cetona α,β-insaturada quer na posição 3 do macrociclo porfirínico (Esquema 55).



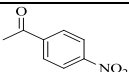

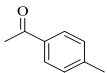
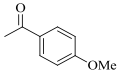

Esquema 55. Síntese dos derivados **91a-f** usando piperidina como base.

Como já foi referido, Iskhov²⁷⁷ reportou a ausência de reatividade entre 2-formilporfirinas e acetofenonas *via* reação de Claisen-Schmidt utilizando piperidina como base, tendo sido necessário recorrer à preparação de sal de piperidínio (com adição de HClO₄)

para ser usado como ativante do grupo carbonilo com a finalidade de obter os derivados porfirina-calcona.

Tendo em atenção o descrito na literatura, decidiu-se utilizar a piperidina como base mas agora na presença de quantidades catalíticas (20 mol%) de $\text{La}(\text{OTf})_3$, Esquema 55. As reações de **95** com as várias acetofenonas foram realizadas em tolueno a refluxo e a sua evolução foi acompanhada por cromatografia em camada fina. Verificou-se que em todos os casos ao fim de 24 horas, a porfirina de partida tinha sido totalmente consumida. Os resultados obtidos com o ajuste nas condições experimentais atrás descrito são apresentados na Tabela 13.

Tabela 13. Rendimento das reações de síntese dos derivados **91a-f** usando piperidina como base.

Entrada	Cetona	R	Tempo (h)	91 η (%)	92 η (%)	105 η (%)
1		a		52	-	-
2		b		59	1	10
3		c	24	64	1	9
4		d		60	2	5
5		e		71	3	-

Nestas condições reacionais, foram isolados os derivados **91a-e** com rendimentos que se situaram entre o moderado e o bom (52-71%). Foram ainda isoladas pequenas quantidades dos derivados benzoporfirínicos (Tabela 13, entradas 2-5), e no caso em que foram utilizadas a acetofenona não substituída, a *p*-metilacetofenona e a *p*-metoxiacetofenona, um composto de cor vermelha bastante mais polar, que se julgou ser o respetivo derivado 1,5-dicetónico análogo ao composto **100**. Supôs-se que estes derivados deveriam estar a ser isolados, devido ao facto das reações não se realizarem na presença de NH_4OAc e assim não ser possível a formação dos derivados porfirina-piridina **93**. No entanto, a análise por ressonância magnética nuclear mostrou que os três compostos mais polares obtidos nas

diferentes reações apresentavam o mesmo espectro de RMN de ^1H e massa ($m/z = 1332,2$), mostrando que se tratava do mesmo composto (Tabela 13, entradas 2 a 4). Após um estudo mais exaustivo recorrendo a técnicas espectroscópicas de RMN mono- (RMN de ^1H e RMN de ^{13}C) e bidimensionais (COSY, HSQC e HMBC), foi possível concluir que esta fracção era constituída pelo dímero **105** contendo um anel piridina como espaçador entre os dois macrociclos porfirínicos (Figura 46).

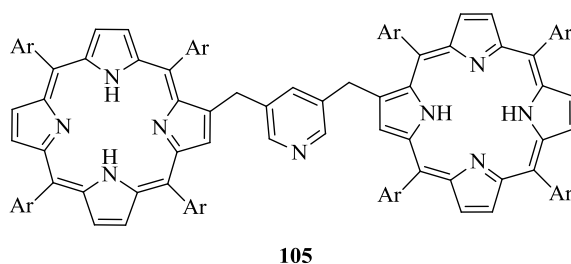
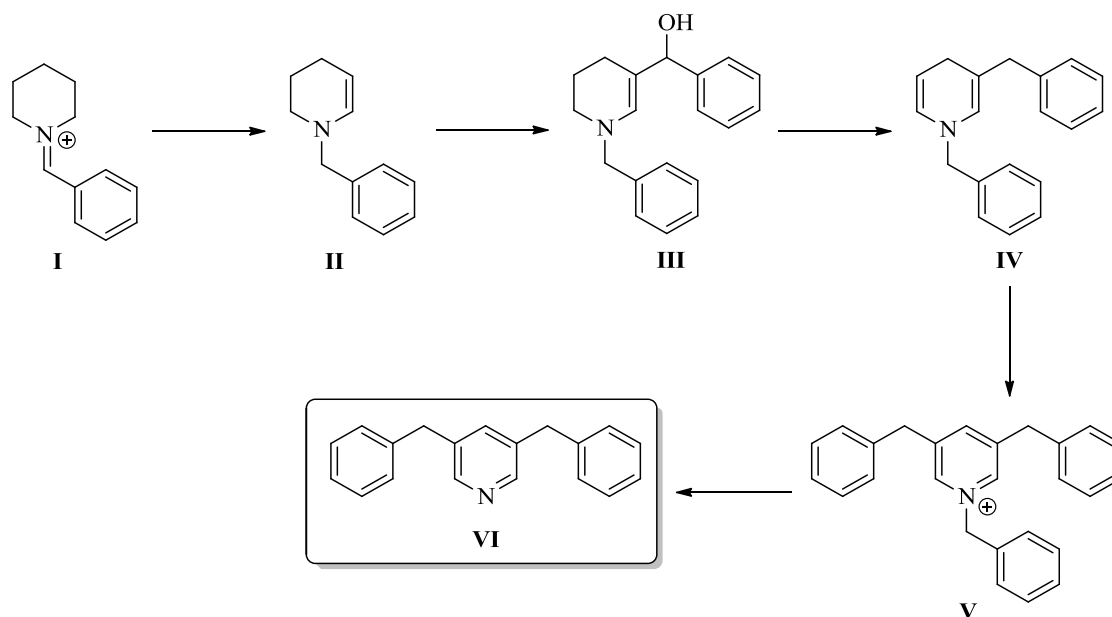


Figura 46. Estrutura do dímero 105.

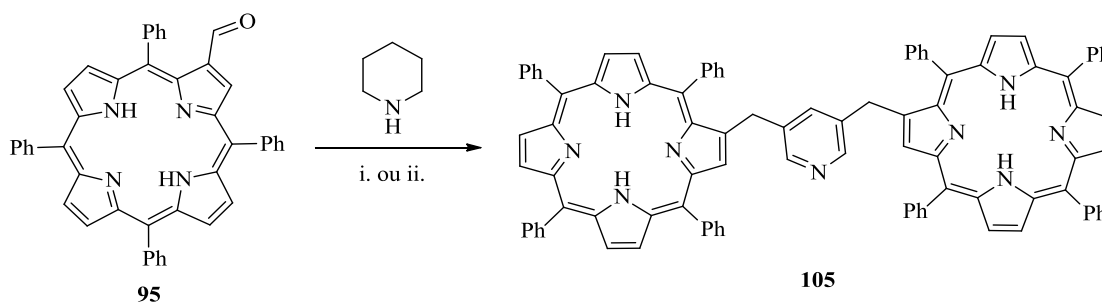
A formação do dímero **105** parece ter origem na condensação de duas moléculas de 2-formil-TPP **95** com uma molécula de piperidina, que após aromatização leva à formação do anel de piridina.

De facto, a formação de piridinas 3,5-dissubstituídas por reação de piperidina com aldeídos aromáticos e alifáticos na presença de quantidades catalíticas de ácido (ácido acético), encontra-se bem documentada na literatura.^{302,303} Os autores propõem que o mecanismo envolva (Esquema 56): i) formação da enamina **II**, por condensação da piperidina com o aldeído aromático; ii) condensação com uma segunda molécula de aldeído na posição 3 originando o álcool **III**; iii) este após desidratação conduz à formação da di-hidropiridina **IV** e iv) a condensação com uma nova molécula de aldeído forma o sal de piridínio **V**, que após eliminação do grupo benzilo, origina a piridina 3,5-dissubstituída **VI**. Mais recentemente, foi descrito também o isolamento dos derivados piridina 2- e 3-substituídos recorrendo ao mesmo método.³⁰⁴



Esquema 56. Mecanismo proposto por Burrows para a preparação de piridinas 3,5-dissubstituídas, exemplificado para a reação entre piperidina e o benzaldeído.³⁰³

Para comprovar que de facto o composto **105** resulta da reação do derivado porfirínico 2-formilado com a piperidina, decidiu-se realizar a reação destes dois reagentes em refluxo de tolueno na presença de quantidades catalíticas de $\text{La}(\text{OTf})_3$ (Esquema 57, i.).



i. 20 mol % $\text{La}(\text{OTf})_3$, Tolueno, Δ
 ii. Tolueno, Δ

Esquema 57. Síntese do dímero **105**.

Observou-se, por cromatografia em camada fina, que ao fim de 19 horas de reação toda a porfirina de partida **95** tinha sido consumida. Após purificação da mistura reacional por coluna cromatográfica isolou-se uma mancha maioritária, que veio a comprovar-se corresponder ao dímero **105**. Este foi isolado com um rendimento de 54%.

Uma vez que na literatura está descrito que este tipo de reação de condensação ocorre na presença de quantidades catalíticas de ácido, considerou-se importante confirmar se a presença do $\text{La}(\text{OTf})_3$ é determinante para o desenrolar da reação e a consequente formação do dímero **105**. Assim, a reação foi repetida mas agora na ausência do ácido de Lewis (Esquema 57, ii.). Observou-se o consumo total da porfirina de partida ao fim do mesmo tempo de reação, 19 horas, e a formação do composto **105** que viria a ser isolado com um rendimento de 36%. Nestas condições, verificou-se a formação de um maior número de produtos secundários, de difícil separação, cujas estruturas não foram possíveis determinar.

Assim, é possível concluir que a presença do $\text{La}(\text{OTf})_3$ favorece a reação de condensação do aldeído com a piperidina, contribuindo para o aumento do rendimento do dímero **105** isolado, bem como a redução dos compostos secundários formados durante a reação.

Apesar de, como já foi referido, ter sido também descrito o isolamento de derivados piridina 2- e 3-substituídas por reação de piperidina e aldeídos,³⁰⁴ em nenhuma das condições estudadas e descritas no Esquema 57, foi observada a formação desses mesmos derivados em quantidades passíveis de serem identificados.

Finalmente, foi ainda considerada a possibilidade de estender os estudos a cetonas alifáticas, nomeadamente a propanona. A reação entre a 2-formil-TPP **95** e a propanona foi realizada nas condições previamente estabelecidas para as outras cetonas (Esquema 55), tendo-se verificado por TLC a formação de uma nova mancha, com o consumo total da porfirina de partida. No entanto, a análise por RMN de ^1H da nova fração revelou que esta era constituída por dois produtos. Este resultado foi confirmado por espectrometria de massa onde foi possível observar a presença de dois picos com valores de m/z 682,3 e m/z 1306,5, que correspondem aos derivados **91f** e **106** (ver Figura 47). A reação entre o mesmo derivado porfirínico e a acetona na presença de NH_4OAc e $\text{La}(\text{OTf})_3$ resultou numa mistura ainda mais complexa, onde a fração maioritária parece corresponder mais uma vez à mistura dos derivados **91f** e **106**.

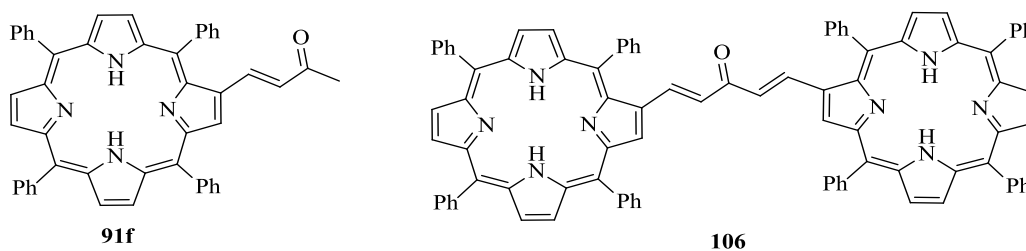


Figura 47. Produtos da reação de condensação aldólica entre a 2-formil-TTP 95 e acetona.

O trabalho aqui descrito, envolvendo reações do tipo condensação aldólica permite concluir que modelando as condições reacionais utilizadas, nomeadamente o tipo de base, pode-se preparar diferentes derivados porfirínicos *beta* funcionalizados em bons rendimentos.

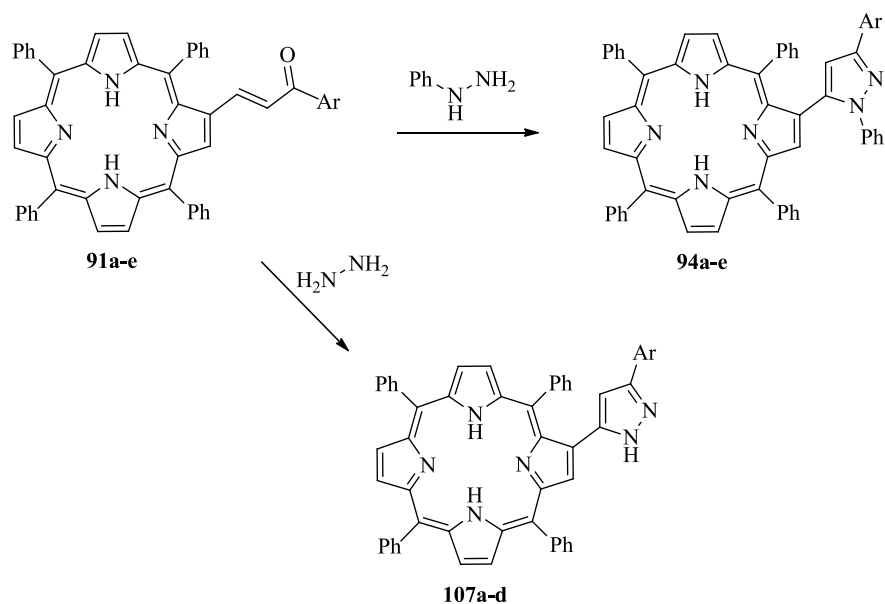
4.5 Síntese de novos derivados porfirina-pirazol a partir de porfirinas *beta* funcionalizadas com cetonas α,β -insaturadas

Como já foi referido no ponto 4.2.1, sistemas cetónicos α,β -insaturados são importantes plataformas para a preparação de novos compostos orgânicos,²⁷¹ nomeadamente pirazóis e derivados como os 4,5-di-hidropirazóis.³⁰⁵ No ponto 3.2.2 desta dissertação, foram já referidas várias aplicações que os derivados de pirazóis possuem e as suas potencialidades.

Assim, ambicionava-se nesta parte do trabalho, preparar novos derivados porfirina-pirazol por reação entre as calconas porfirínicas **91** e hidrazinas (Esquema 58). A reação com fenil-hidrazina permitiria preparar novos derivados pirazóis 1,3,5-trissubstituídos, enquanto a reação com a hidrazina originaria pirazóis do tipo 3,5-dissubstituídos.

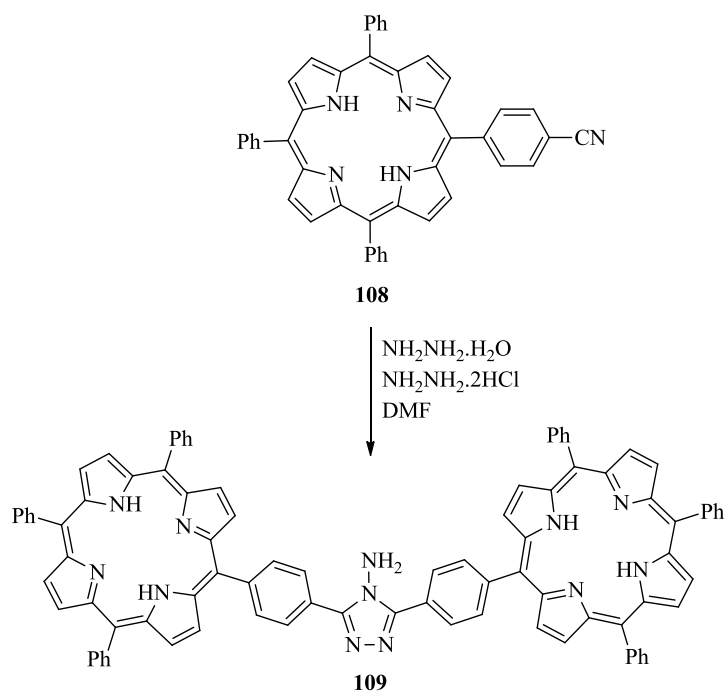
Desta forma, pretendia-se desenvolver uma rota sintética alternativa às ciclo-adições 1,3-dipolar entre tetra-arilporfirinas e iminas de nitrilo, apresentadas no capítulo 3, para a preparação deste tipo de derivados porfirínicos contendo anéis do tipo pirazol.

Como já foi referido no ponto 3.2.2, a utilização de hidrazinas é um dos métodos mais comuns em química orgânica para a preparação de compostos do tipo pirazol, como por exemplo, a síntese de Knorr de pirazóis, condensação de cetonas α,β -insaturadas com hidrazinas,^{306,307} ou o uso de sistemas multi-componente.³⁰⁸



Esquema 58. Utilização de hidrazinas para a preparação de novos derivados do tipo porfirina-pirazol.

A síntese de derivados porfirínicos descritos na literatura, envolvendo hidrazina ou derivados é bastante limitada, sendo poucas as referências aí encontradas. A reação de hidrato de hidrazina com a ciano-porfirina **108** leva à formação do dímero porfirina-clorina com um espaçador do tipo 4-amino-1,2,4-triazol **109**, passando por um intermediário do tipo tetrazina que após rearranjo forma o respetivo triazol (Esquema 59).³⁰⁹



Esquema 59. Hidrazina na síntese do dímero **109**.³⁰⁹

Giuntini,³¹⁰ descreveu a síntese de porfirinas *beta* funcionalizadas com núcleos pirazol **110** (X= NH e NH), oxazol **110** (X = O) e pirazolinona **111** por reação entre derivados porfirínicos funcionalizados na posição 2 com um núcleo 1,3-dicarbonilo e hidrazina, hidroxilamina e fenil-hidrazina, respetivamente (Figura 48).

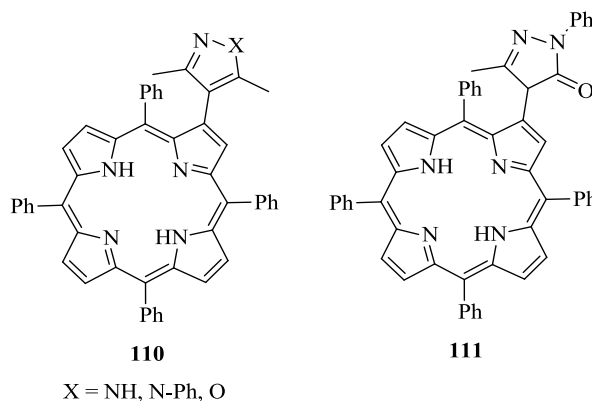
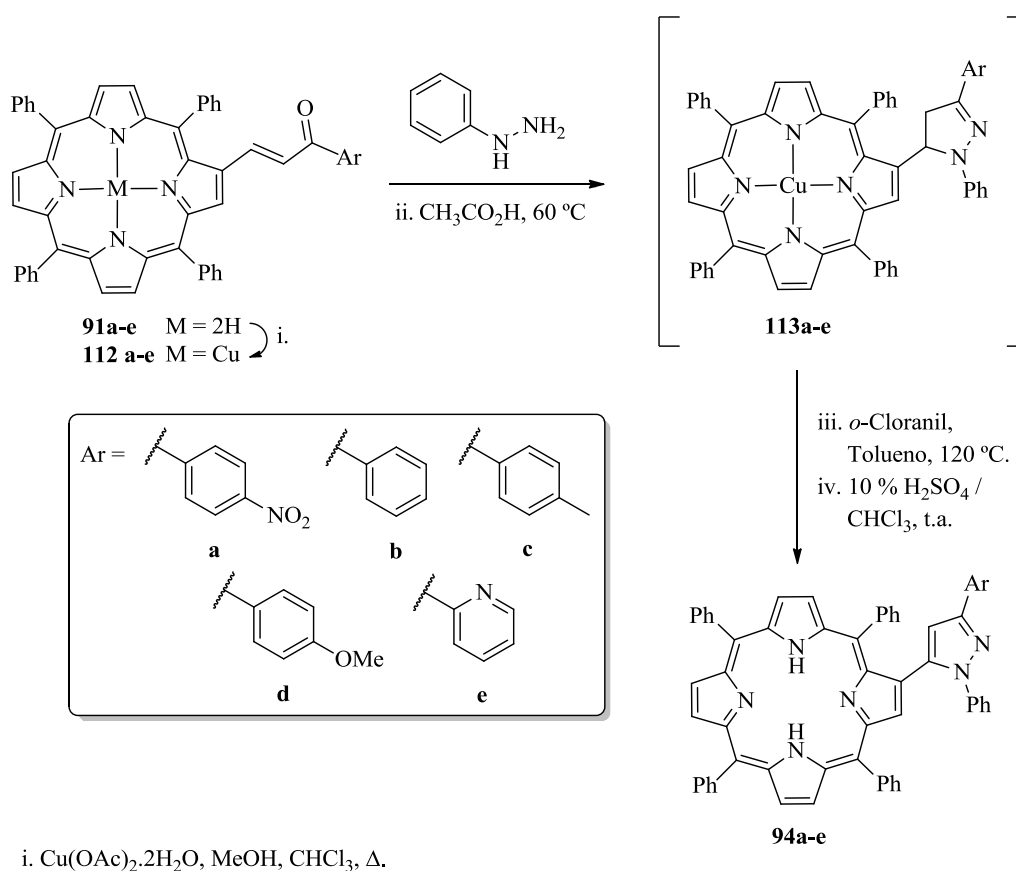


Figura 48. Estrutura dos derivados 110 e 111 preparados por Giuntini.³¹⁰

Uma abordagem sintética semelhante foi desenvolvida utilizando derivados da protoporfirina IX contendo fragmentos acetilacetona nas posições *beta* pirrólicas, permitindo preparar os respetivos pirazóis por reação com fenil-hidrazinas.³¹¹

Neste estudo começou-se por avaliar a reatividade das calconas **91a-e** com a fenil-hidrazina. Assim, adicionou-se a uma solução de porfirina **91a** em tolueno a fenil-hidrazina. Deixou-se esta mistura em agitação a uma temperatura de 60 °C e a monitorização por cromatografia em camada fina mostrou que ao fim de um período de 24 horas não se tinha formado qualquer produto. Assim, optou-se por colocar a mistura reacional à temperatura de refluxo do tolueno observando-se, neste caso, a formação de um produto menos polar ao fim de 24 horas. O prolongamento do tempo de reação até 48 horas não mostrou uma alteração significativa na evolução da reação. A reação foi então terminada e após purificação por cromatografia em coluna isolou-se o novo produto menos polar (18%) e recuperou-se 74% da porfirina de partida. A análise por espectrometria de massa da nova fração mostrou ser constituída por um derivado do tipo pirazolina. No entanto, este composto além de apresentar um rendimento relativamente baixo, mostrou ser bastante instável quer em solução quer no estado sólido, o que dificultou bastante a sua caracterização estrutural.

Optou-se então, para tentar aumentar o rendimento de obtenção deste produto, testar um sistema de solventes que permitisse uma maior solubilidade da fenil-hidrazina. Seguindo o procedimento já descrito por Giuntini³¹⁰ e Ishkov,³¹¹ decidiu-se utilizar ácido acético como solvente na mistura reacional. No entanto, o facto dos derivados **91a-e** se encontrarem na forma de base livre, a adição de ácido poderia levar à protonação dos nitrogénios no interior do macrociclo porfirínico. A fim de contornar este possível problema, decidiu-se preparar o complexo de Cu(II) do composto **91a**, seguindo os procedimentos usuais para a preparação destes complexos (Esquema 60).¹⁴⁸



Esquema 60. Rota sintética para a preparação dos compostos 94a-e.

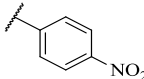

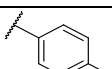
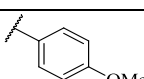

Foram estudadas várias proporções de tolueno/ácido acético a usar como solvente na mistura reacional. No entanto, verificou-se que a utilização de apenas ácido acético como solvente se mostrou mais eficiente em relação ao uso de misturas tolueno/ácido, tendo levado ao consumo total da porfirina de partida e à formação do produto porfirina-pirazolina **113a**.

A elevada instabilidade de derivados do tipo porfirina-pirazolina obtidos por reação com a fenil-hidrazina foi já referida na literatura. De facto, os autores mencionaram perdas de $\approx 60\%$ do produto logo após a purificação por coluna cromatográfica.³¹¹ Deste modo, a melhor opção metodológica foi realizar a oxidação do derivado porfirina-pirazolina a porfirina-pirazol sem efetuar o isolamento da respetiva pirazolina **113a** obtida.

Assim, após evaporação do ácido acético, o resíduo foi retomado em tolueno e adicionado à solução 10 equivalentes de *o*-cloranil. A mistura reacional foi deixada em agitação a refluxo de tolueno durante 1 hora. Após este período observou-se a total conversão da pirazolina de partida **113** num produto ligeiramente mais polar. A fim de se poder efetuar uma caracterização completa deste novo produto procedeu-se à sua descomplexação por remoção do Cu(II) com 10% de H₂SO₄ em CHCl₃. Após análise do produto obtido por RMN de ¹H e espectrometria de massa, confirmou-se tratar do derivado porfirina-pirazol **94a**.

A Tabela 14 resume os resultados obtidos para a preparação dos compostos **94a-e** a partir dos respetivos derivados porfirina-calcona **91a-e**, usando as condições otimizadas para **94a**.

Tabela 14. Rendimento da síntese dos derivados do tipo porfirina-pirazol 94a-e a partir da reação dos compostos 91a-e com a fenil-hidrazina.

Entrada	Ar	Tempo (h) ^a				94 η (%)
		i.	ii.	iii.	iv.	
1			5			82
2			3			84
3		0,5	3	1	0,5	86
4			4			87
5			1			87

^a - duração da reação tendo em conta os 4 passos reacionais indicados no Esquema 60. i. complexação com Cu(II); ii. condensação com fenil-hidrazina; iii. oxidação; iv. descomplexação.

Os compostos **94a-e** foram isolados com rendimentos entre os 82% e 87% com tempos de reação entre 1 a 5 horas. Desde modo, ficou demonstrado que a influência dos substituintes do anel aromático ligado ao grupo carbonilo é pouco significativa nesta reação. Neste tipo de metodologia, que envolve o acoplamento de derivados porfirínicos *beta* funcionalizados com cetonas α,β -insaturadas, o comportamento da reação é influenciado pelo ambiente eletrónico no interior do macrociclo porfirínico e pelo solvente usado. A formação dos derivados do tipo porfirina-pirazol **94a-e** nunca foi observada no passo de condensação entre a fenil-hidrazina e os compostos **91a-e**, mesmo quando se prolongou a reação por um período de 24 horas e se aumentou a temperatura para refluxo de ácido acético.

É de referir, que quando se utilizou a hidrazina nas mesmas condições reacionais estabelecidas com o objetivo de preparar os derivados **107a-e** (Esquema 58, pág. 170), todas as tentativas realizadas com os vários derivados **91** se mostraram infrutíferas. Apesar de se ter observado o consumo total da porfirina de partida na cromatografia em camada fina realizada, este foi acompanhado pela formação de inúmeros compostos que inviabilizaram a purificação da mistura reacional. A utilização de outros solventes na reação como tolueno/ácido acético (1:1), tolueno e THF/MeOH (2:1) não reduziram a quantidade de produtos formados na mistura reacional.

O elevado número de compostos obtidos na presença de hidrazina pode-se ficar a dever a reações secundárias que ocorrem devido ao facto desta possuir algumas propriedades físico-químicas que lhe permite ser muitas vezes utilizada como agente redutor das posições *beta* do macrociclo porfirínico, para introduzir grupos amino ou ainda na intraciclização da posição 3 do macrociclo porfirínico com a posição *orto* do fenilo adjacente.³¹² Assim, as inúmeras possibilidades de reações paralelas que podem ocorrer quando as porfirinas se encontram na presença de hidrazina, podem justificar o elevado número de compostos observados na cromatografia em camada fina.

4.6 Elucidação Estrutural

Os compostos sintetizados e descritos neste capítulo, foram caracterizados por espectrometria de massa, ressonância magnética nuclear (RMN de ^1H , RMN de ^{13}C ,

COSY, HSQC e HMBC) e espectroscopia de UV-Vis. Em alguns casos, foi ainda possível confirmar a estrutura por cristalografia de raios-X de cristal único.

No que se refere aos espectros de absorção no UV-vis, os compostos isolados apresentam, no geral, espectros de absorção típicos de *meso*-tetra-arilporfirinas^{9,10} e benzoporfirinas^{84e} na forma livre. Os espectros de absorção são caracterizados pela presença de uma banda intensa, a banda Soret, entre 422 nm e 435 nm e por duas bandas Q no caso das benzoporfirinas **92** e quatro bandas Q para os restantes derivados. Estas últimas, surgem entre 500 nm e 700 nm. Os espectros de absorção dos derivados das séries **91-94** e do dímero **105** serão discutidos mais pormenorizadamente no capítulo 5.

Compostos 91a-e

A caracterização por RMN de ¹H e RMN de ¹³C em conjugação, quando necessário, com técnicas bidimensionais (COSY, HSQC e HMBC) permitiu confirmar as estruturas propostas para os compostos **91a-e**.

Estes apresentam espectros de RMN com sinais devidos à ressonância dos vários prótons, nomeadamente do núcleo calcona, bastante característicos (Figura 49). O sinal que surge a campo mais baixo na forma de singlete corresponde à ressonância do próton H-3 do macrociclo porfirínico. Este é seguido por um conjunto de sinais, em geral, na forma de um multipeto, entre δ 8,9 ppm e δ 8,7 ppm que correspondem às ressonâncias dos restantes prótons das posições *beta* pirrólicas (H-7, H-8, H-12, H-13, H-17 e H-18). Como exemplo dos espectros obtidos para este tipo de derivados, apresenta-se o espectro de RMN de ¹H do derivado porfirina-calcona **91a**.

Os sinais devidos à ressonância dos prótons das posições *orto* dos anéis aromáticos das posições *meso* surgem na forma de dois multipletos, o primeiro com integração para 6 prótons entre δ 8,3 e δ 8,2 ppm e o segundo, que corresponde à ressonância dos dois prótons *orto* do grupo fenilo mais perto do núcleo calcona, surge entre δ 8,1 e δ 8,0 ppm. A exceção é o composto **91e**, em que todos os sinais correspondentes à ressonância dos prótons *orto* dos anéis aromáticos das posições *meso* surgem como um único multipeto a δ 8,3-8,1 ppm.

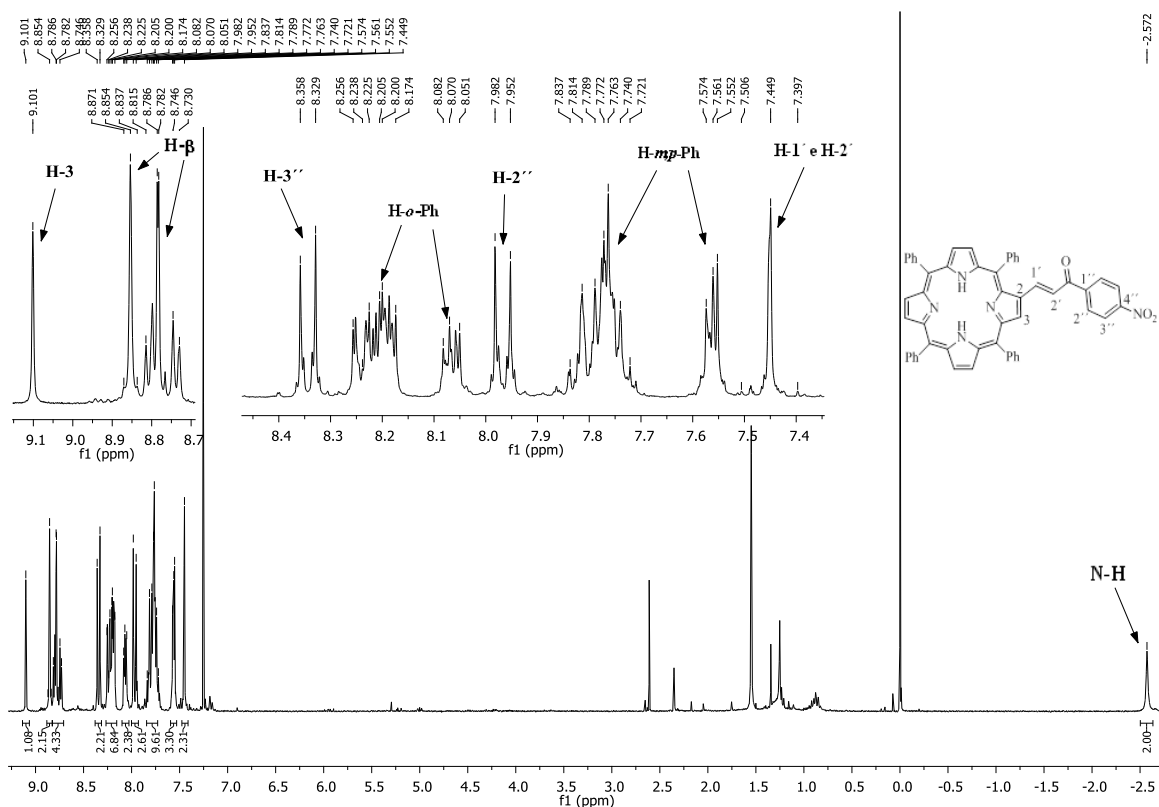


Figura 49. Espectro de RMN de ^1H do composto 91a em CDCl_3 .

Os sinais gerados pela ressonância dos prótons *meta* e *para* dos anéis aromáticos das posições *meso* surgem também na forma de dois multipletos entre δ 7,9 e δ 7,7 ppm e δ 7,6 e δ 7,5 ppm, apresentando integração de 9 e 3 prótons, respetivamente. No caso dos derivados **91d** e **91e** estes sinais surgem como um único multipeto entre δ 7,8 e 7,6 ppm.

Os sinais correspondentes aos prótons do núcleo calcona surgem também com multiplicidades características, no entanto, o seu desvio químico é influenciado pelo substituinte na posição *para* do anel da acetofenona. As ressonâncias dos prótons da ligação dupla adjacente ao carbonilo, H-1' e H-2', surgem com um sinal típico de um sistema AB com constantes de acoplamento de cerca de 15,0 Hz, característica de sistemas olefínicos com configuração *trans*.²³²

As ressonâncias dos prótons das posições indicadas na Figura 49, como H-2'' e H-3'' do anel aromático *para* substituído surgem como um sistema AB com constantes de acoplamento de $J \approx 9,0$ Hz, características de prótons ligados a um anel benzénico *para* substituído. O desvio químico destes sinais varia em função do substituinte na posição *para* do anel aromático, podendo-se encontrar entre δ 8,4 ppm e δ 7,2 ppm dependendo do

efeito doador ou sacador de elétrons do substituinte em *para*. No caso do espectro de RMN de ^1H do derivado **91e** surgem 4 sinais, pois trata-se de uma piridina *orto*-substituída, o que lhe retira toda a simetria. A análise do espectro de COSY (Figura 50) permitiu efetuar, claramente, a atribuição dos sinais gerados por cada um dos quatro prótons (H-3'' a H-6'') do anel aromático.

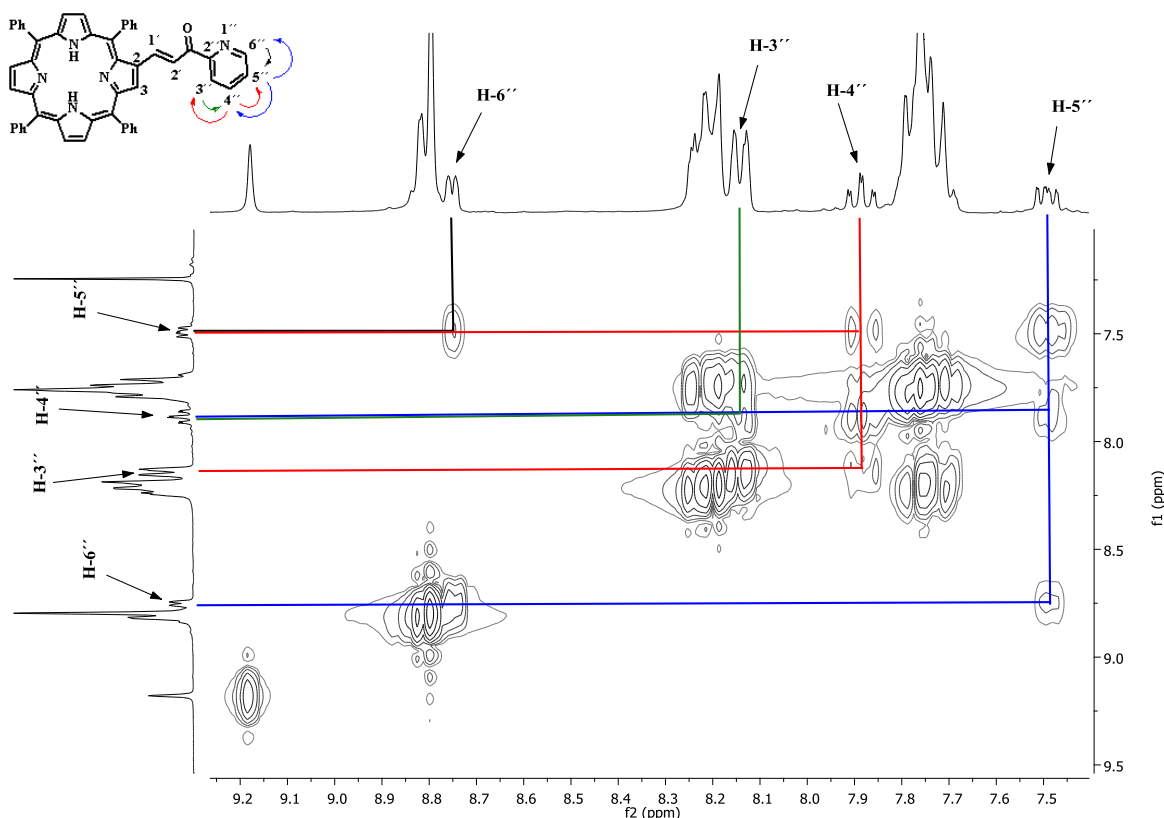


Figura 50. Expansão do espectro de COSY do composto **91e** em CDCl_3 .

Os espectros de RMN de ^{13}C dos compostos desta família apresentam um sinal de ressonância a $\delta \approx 190.0$ ppm característico do carbonilo da acetofenona. Os sinais de ressonância dos carbonos do macrociclo porfirínico e do núcleo calcona surgem na zona do espectro entre $\delta 150$ e $\delta 115$ ppm.

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos **91c** e **91d** apresentam ainda sinais na zona alifática correspondentes à ressonância dos prótons e carbonos dos grupos metilo ($\delta 2,47$ ppm, $\delta 21,70$ ppm) e metoxilo ($\delta 3,93$ ppm, $\delta 55,52$ ppm), respetivamente.

Compostos 92a-e

A Figura 51, representa o espectro de RMN de ^1H do composto identificado pela estrutura **92e** como exemplo dos derivados benzoporfirínicos sintetizados. Estes compostos apresentam quatro dupletos ($J \approx 5,0$ Hz) com integração para um próton cada e ainda um sinal com uma multiplicidade de sistema AB ($J \approx 5,0$ Hz) correspondente à ressonância de dois prótons na zona de ressonância típica dos prótons H- β do macrociclo porfirínico. Este perfil confirma a presença do sistema benzoporfirínico.

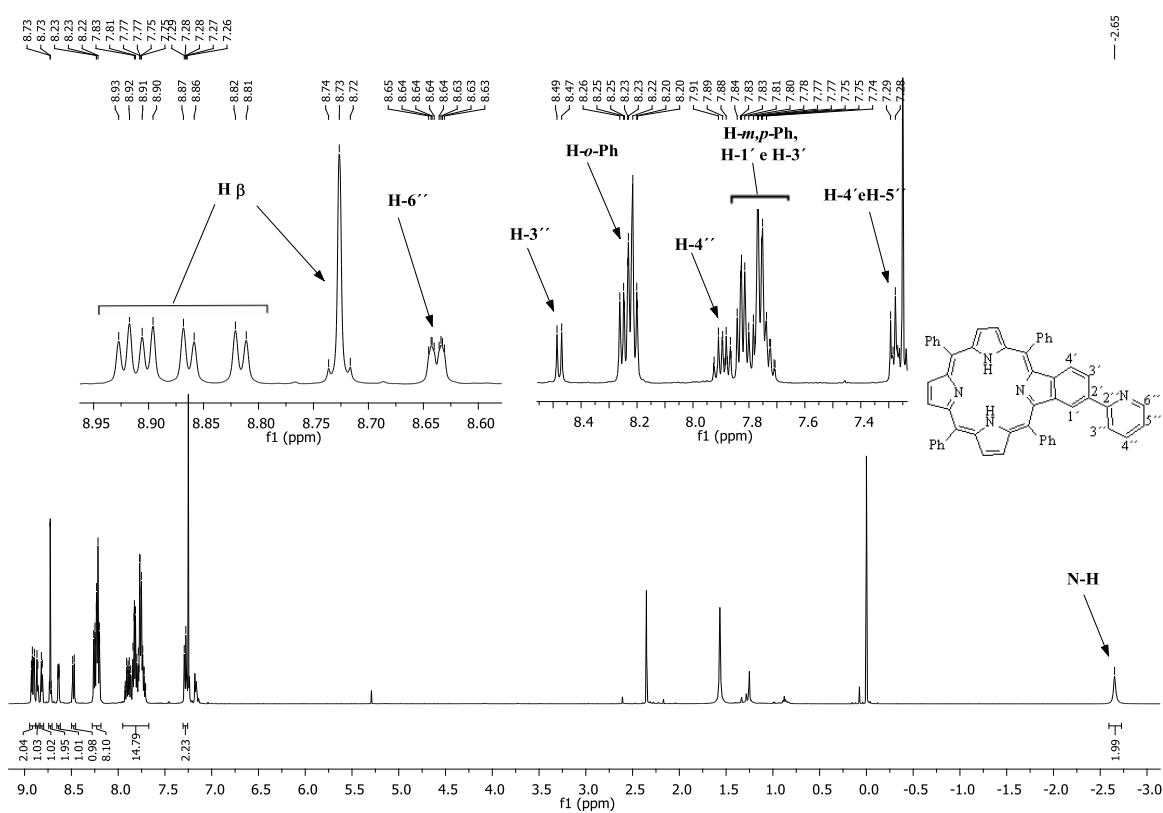


Figura 51. Espectro de RMN de ^1H do derivado benzoporfirina **92e** em CDCl_3 .

Os sinais devidos à ressonância dos prótons dos grupos fenilo das posições *meso* do macrociclo surgem como multipletos nas zonas típicas do espectro deste tipo de derivados porfirínicos.

O sinal da ressonância do próton H-1' ocorre juntamente com o sinal da ressonância dos prótons *meta* e *para* dos grupos fenilo nas posições *meso* do macrociclo porfirínico. Os sinais da ressonância dos prótons H-3' e H-4', também do anel fundido à porfirina, quando

não surge inserido num dos multipletos atrás descritos, aparecem na forma de dois dupletos com constantes de acoplamento de $J \approx 8,5$ Hz, sendo o sinal identificado como correspondendo ao próton H-4' o que surge a campos mais altos no espectro.

Os sinais do anel aromático situado na posição 2' do anel fundido na posição *beta* pirrólica, é dependente do padrão de substituição no anel e apresentam o mesmo perfil e sinais característicos com desvios químicos idênticos aos descritos para os mesmos grupos nos derivados **91**.

Compostos 93a-e

Os derivados do tipo porfirina-piridina **93** estes apresentam, em geral, espectros de RMN de ^1H que mostram um multipeto como o sinal com maior desvio químico do espectro e que corresponde à ressonância dos 7 prótons das posições *beta* do macrociclo (ver Figura 52, representativa dos espectros de RMN de ^1H da série **93**).

Os sinais devidos às ressonâncias dos outros prótons do núcleo porfirínico surgem mais uma vez nas zonas do espectro já referidas para os macrociclos anteriores.

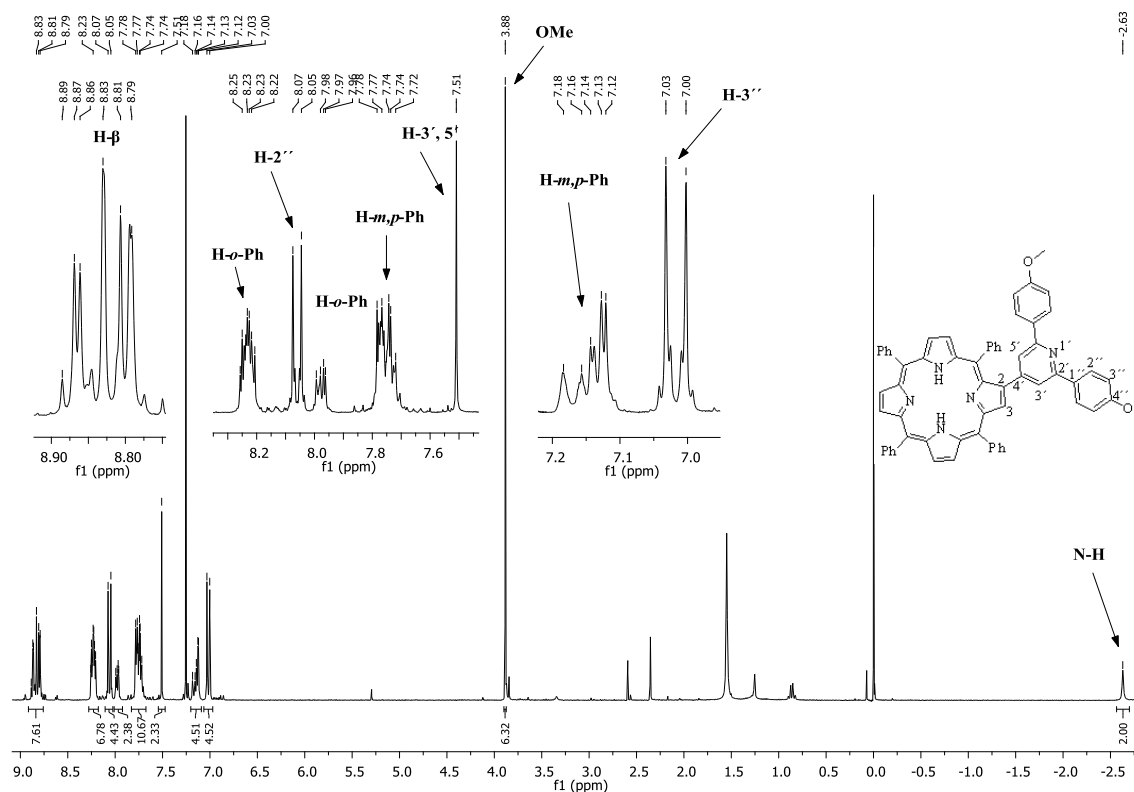


Figura 52. Espectro de RMN de ^1H do composto **93d** em CDCl_3 .

Quanto aos prótons do grupo substituinte na posição *beta* pirrólica, identificou-se um singlete a δ 7,5-7,6 ppm como correspondendo à ressonância dos prótons H-3' e H-5'. Os sinais gerados pela ressonância dos prótons H-2'' e H-3'' dos anéis aromáticos nas posições 2 e 6 da piridina ligada ao macrociclo porfirínico, em geral, surgem como sistema AB com integração para 8 prótons e constantes de acoplamento de $\delta \approx 8,2$ Hz. Em alguns dos compostos, estes sinais surgem integrados nos multipletos gerados pela ressonância dos prótons *orto*, *meta* e *para* dos fenilos na posição *meso* do macrociclo.

Foi possível confirmar a estrutura de alguns dos derivados do tipo porfirina-piridina por raio-X de cristal único, nomeadamente dos compostos **93c** e **93e**, Figura 53a e Figura 53b, respetivamente.

É de referir, que a técnica de cristalografia de raios-X de cristal único para além de confirmar inequivocamente as estruturas dos compostos **93c** e **93e**, revelou que a piridina 2,6-dissubstituída presente na posição *beta* pirrólica, se encontra fora do plano do anel porfirínico e espacialmente paralela aos anéis fenilo ligados às posições *meso* do macrociclo porfirínico. De salientar também que no caso do composto **93e**, com um núcleo terpiridina, foi difícil determinar com exatidão a posição dos dois anéis piridina periféricos nas posições 2 e 6 da piridina central (Figura 53, b). Considerando que todos os átomos de nitrogénio do núcleo terpiridina se encontram orientados para o interior do mesmo, esta situação pode conduzir a uma considerável repulsão estérea associada aos pares de eletrões não ligantes dos nitrogénios que, consequentemente, promovem a rotação dos anéis aromáticos de forma a minimizar essa repulsão.

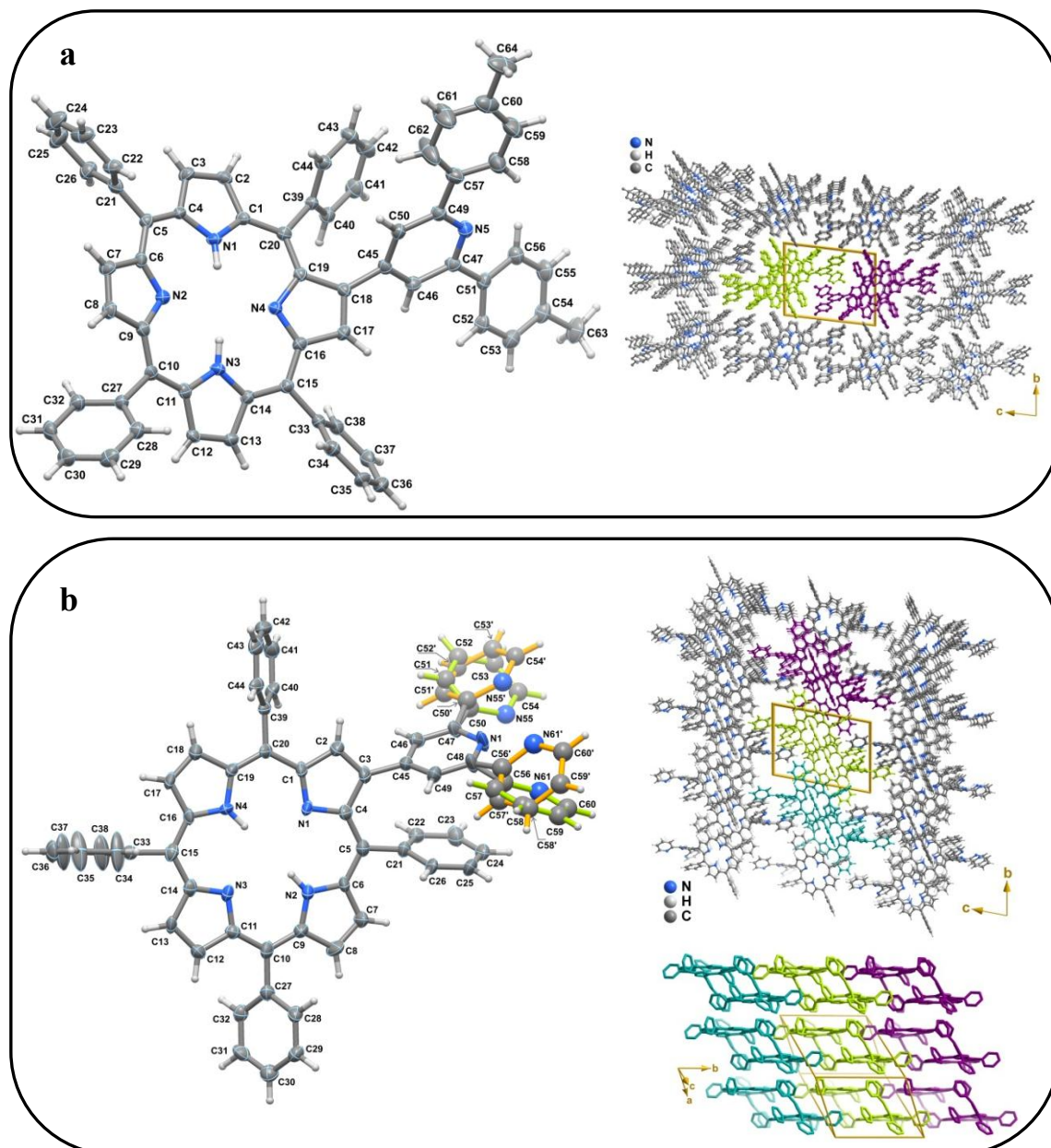


Figura 53. Estrutura da unidade molecular e empacotamento cristalino em perspectiva 3D dos compostos 93c (a) e 93e (b) obtidas por cristalografia de raios-X.

Composto 100

Na Figura 54, está representado o espectro de RMN de ^1H do composto **100** com as expansões de duas zonas do espectro determinantes para sua identificação.

Pode-se observar que os sinais gerados pelas ressonâncias dos prótons H-2'' e H-3'' surgem juntamente com os multipletos (δ 8,12-8,09 ppm e δ 7,95-7,87 ppm), devido às ressonâncias de seis dos prótons *orto* dos anéis aromáticos nas posições *meso* do anel

porfirínico. Quanto à zona alifática, as ressonâncias dos prótons H-2' e H-3' surgem na forma de um duplo quadrupeto (δ 3,63 ppm, $J = 6,8$ e $17,1$ Hz) e de um multipeto (δ 4,47-4,38 ppm), respetivamente.

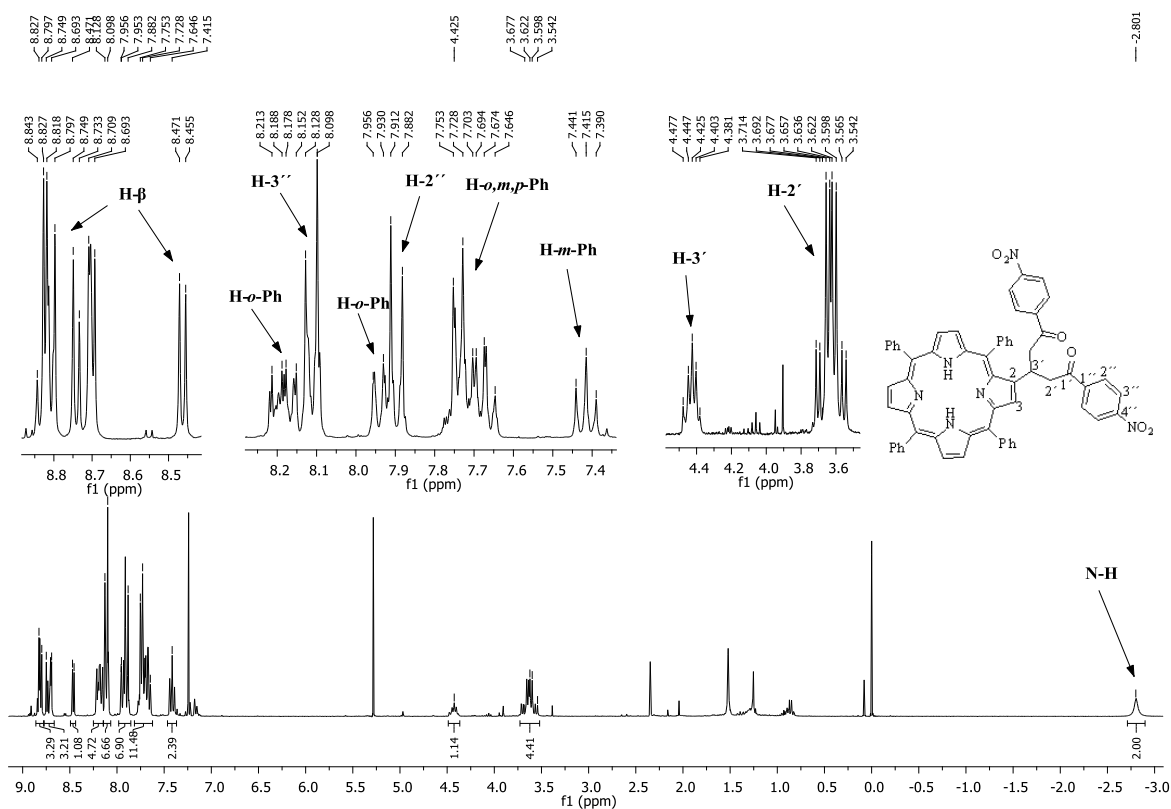


Figura 54. Espectro de RMN de ^1H do composto **100** em CDCl_3 .

A presença no espectro de RMN de ^{13}C de sinais a $\delta \approx 197,0$ ($\text{C}=\text{O}$), $46,0$ ($\text{C}-3'$) e $21,0$ ($\text{C}-2'$) ppm confirmam a estrutura proposta para o novo derivado **100**. A presença dos picos, quer no espectro de RMN de ^1H quer de ^{13}C , nomeadamente na zona alifática, permitiram juntamente com o espectro de massa, identificar inequivocamente a estrutura deste derivado.

Composto 105

O espectro de RMN de ^1H do composto **105** apresenta um perfil na zona aromática onde foi possível identificar os sinais correspondentes ao núcleo porfirínico e ao do “spacer” entre os dois macrociclos (ver Figura 55).

Na zona alifática do espectro de RMN de próton do composto **105**, Figura 55, surge um sinal em forma de singlete a δ 4,10 ppm que foi identificado como sendo gerado pela ressonância dos quatro prótons H-1'. No espectro de COSY, este sinal não exibe qualquer correlação com outro próton e no espectro de HSQC apresenta correlação com um carbono situado a δ 33,53 ppm.

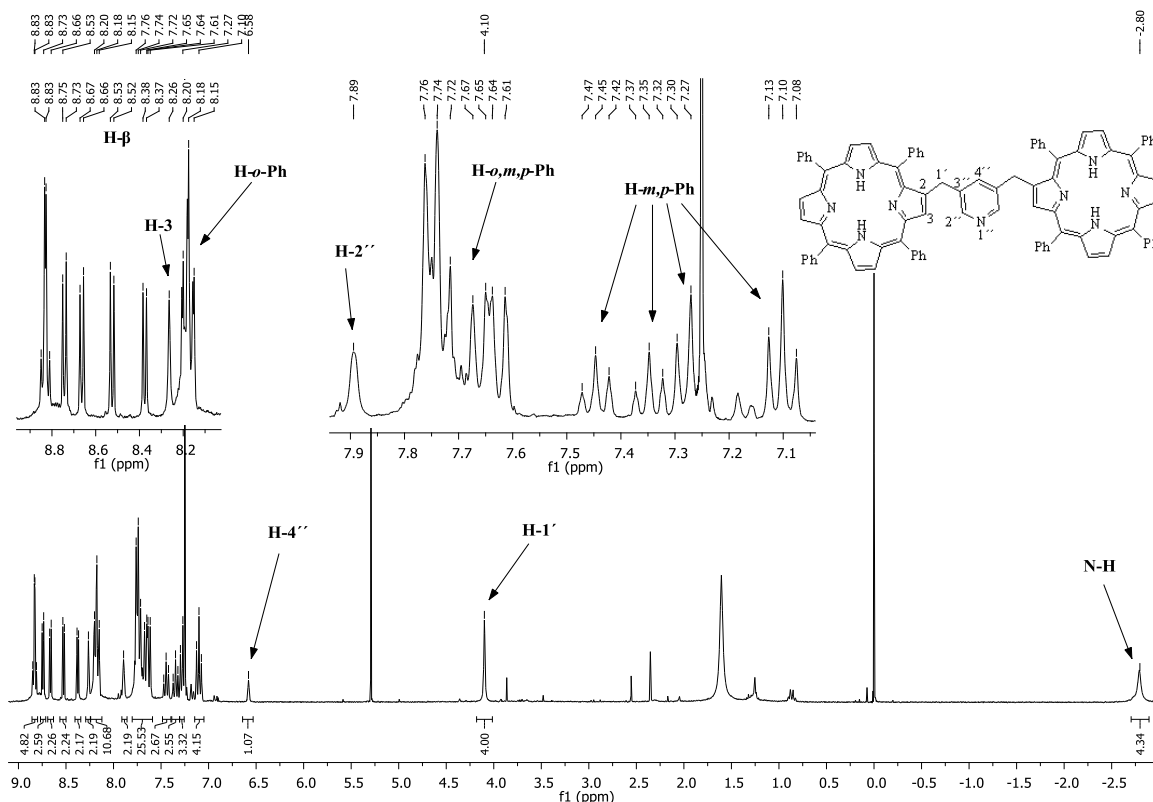


Figura 55. Espectro de RMN de ^1H do dímero **105** em CDCl_3 .

No espectro de próton surgem ainda mais três singletos a campos baixos, $\delta > 6,5$ ppm, que tendo em conta a estrutura apresentada para o composto **105**, foram atribuídos a H-3, H-2'' e H-4''. Uma vez que apenas o singlete que surge a δ 6,58 ppm é gerado pela ressonância de um próton, então este só poderá corresponder à ressonância do próton H-4''. Para a distinção e uma correta atribuição dos outros dois singletos, δ 7,89 ppm e δ 8,20 ppm, foi necessário recorrer à análise do espectro de HMBC (Figura 56). Ambos os sinais apresentam uma correlação em 3J com o carbono situado a δ 33,53 ppm já atribuído a C-1'. No entanto, estes dois sinais podem ser distinguidos pois um deles, δ 7,89 ppm, apresenta uma correlação com o carbono que surge a δ 135,86 ppm e que foi identificado (com

HSQC) como C-4'', enquanto o sinal que surge a δ 8,20 ppm não apresenta correlação com C-4'' mas sim, com o carbono da posição *alfa* de um dos pirróis que formam a porfirina. Desta forma, o singlete a δ 7,89 ppm corresponde à ressonância do próton H-2'' e por exclusão de partes, o sinal a δ 8,20 ppm refere-se à ressonância do próton situado na posição três da unidade porfirínica, H-3.

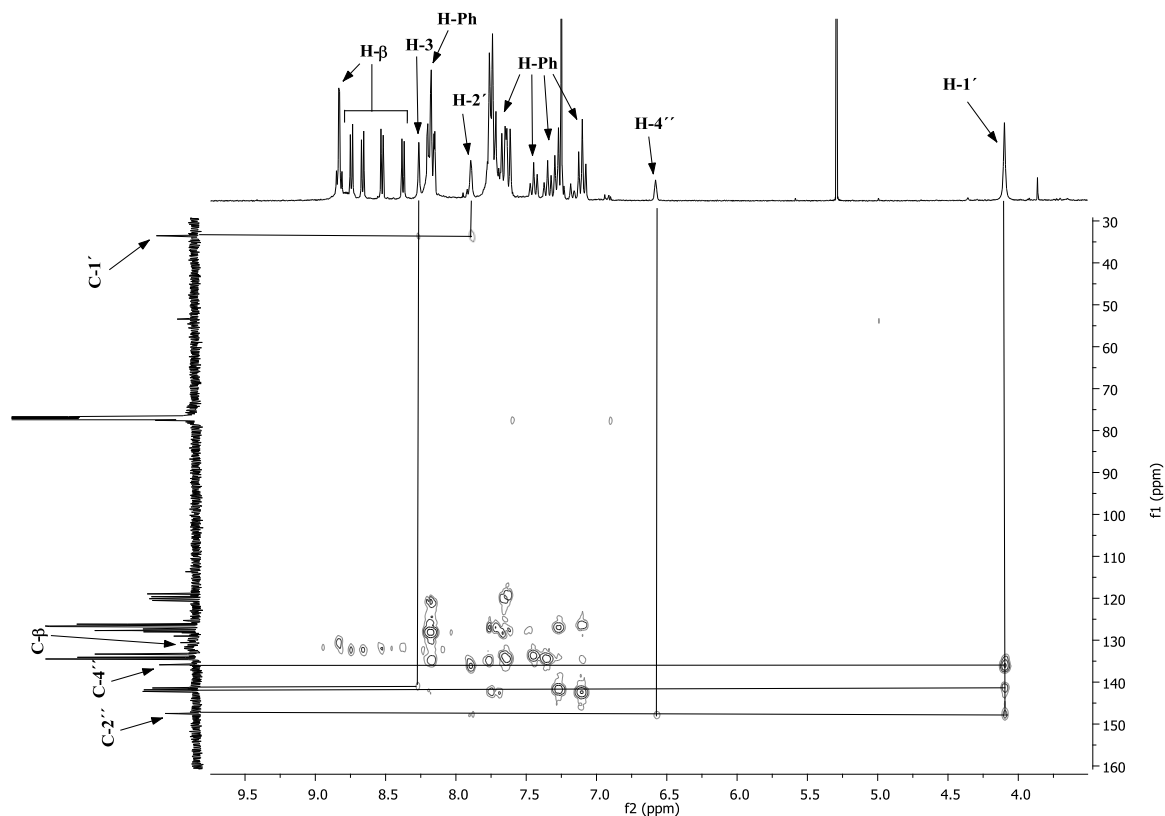


Figura 56. Parte do espectro de HMBC do composto 105 em CDCl₃.

Compostos 94a-e

Os espectros de RMN dos compostos da série **94** apresentam perfis idênticos, tendo sido possível identificar picos característicos devido à presença do núcleo pirazol. É apresentado, como exemplo o RMN de ¹H do composto **94e** (Figura 57). Os espectros caracterizam-se pela presença de um singlete a $\delta \approx 6,7$ ppm, que foi identificado como correspondendo à ressonância do próton H-4'. A ressonância dos prótons H-3'', H-4'' e H-5'' do anel substituinte na posição 1 do anel pirazólico surge na forma de multipeto na zona aromática mais protegida do espectro (δ 7,0-6,8 ppm). Os estudos de COSY

permitiram atribuir o multipeto, que surge entre δ 7,7 e δ 7,3 ppm, como sendo resultado da ressonância dos prótons H-2'' e H-6'' do mesmo anel.

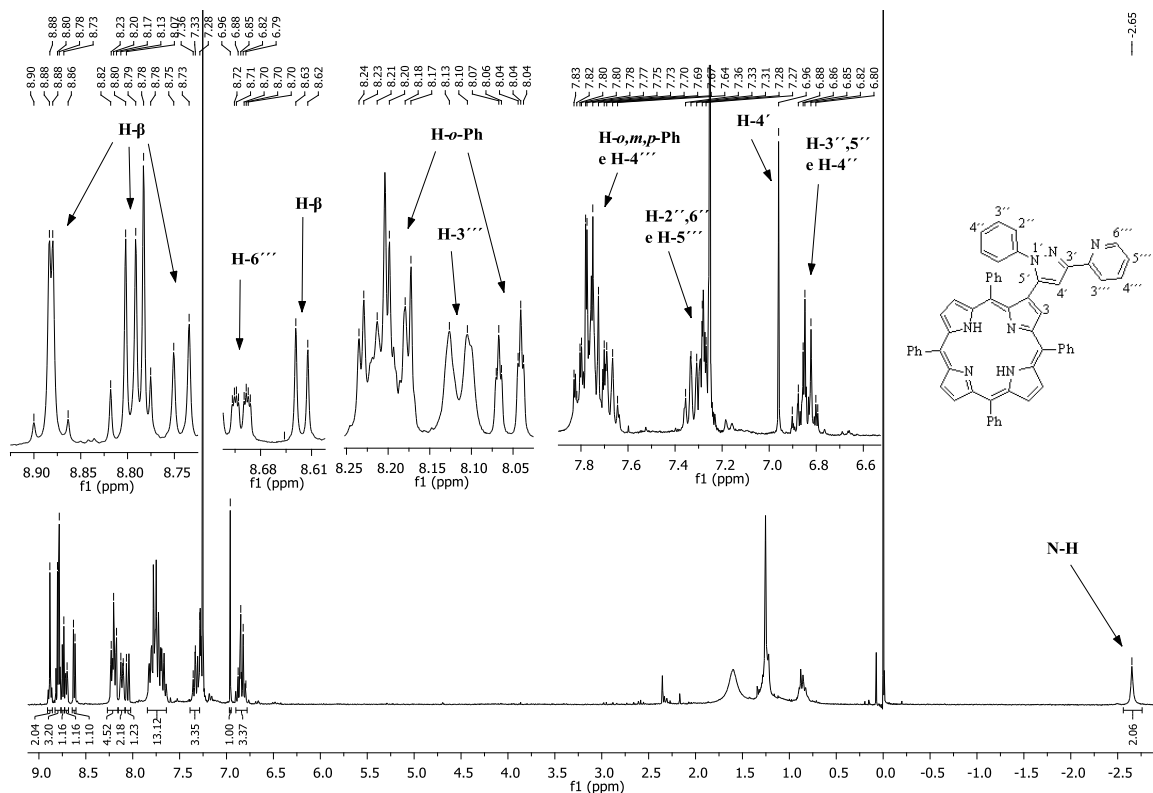


Figura 57. Espectro de RMN de ^1H do composto **94e** em CDCl_3 .

Em relação aos prótons do anel aromático substituinte na posição 3 do núcleo de pirazol, estes originam ressonâncias que são dependentes do padrão de substituição no anel, sendo o perfil e os desvios químicos idênticos aos descritos para os mesmos grupos nos derivados **91**. No caso particular do composto **94e**, a atribuição dos prótons H-3''' a H-6''' do anel piridina ligado à posição 3 do anel pirazol foi confirmada com base no espectro de COSY do mesmo composto (ver Figura 58), onde se verificou possuir as mesmas correlações, já anteriormente descritas para o composto **91e** (Figura 50).

Quanto aos prótons do núcleo porfirínico, o perfil é idêntico ao observado para os restantes espectros dos derivados já descritos.

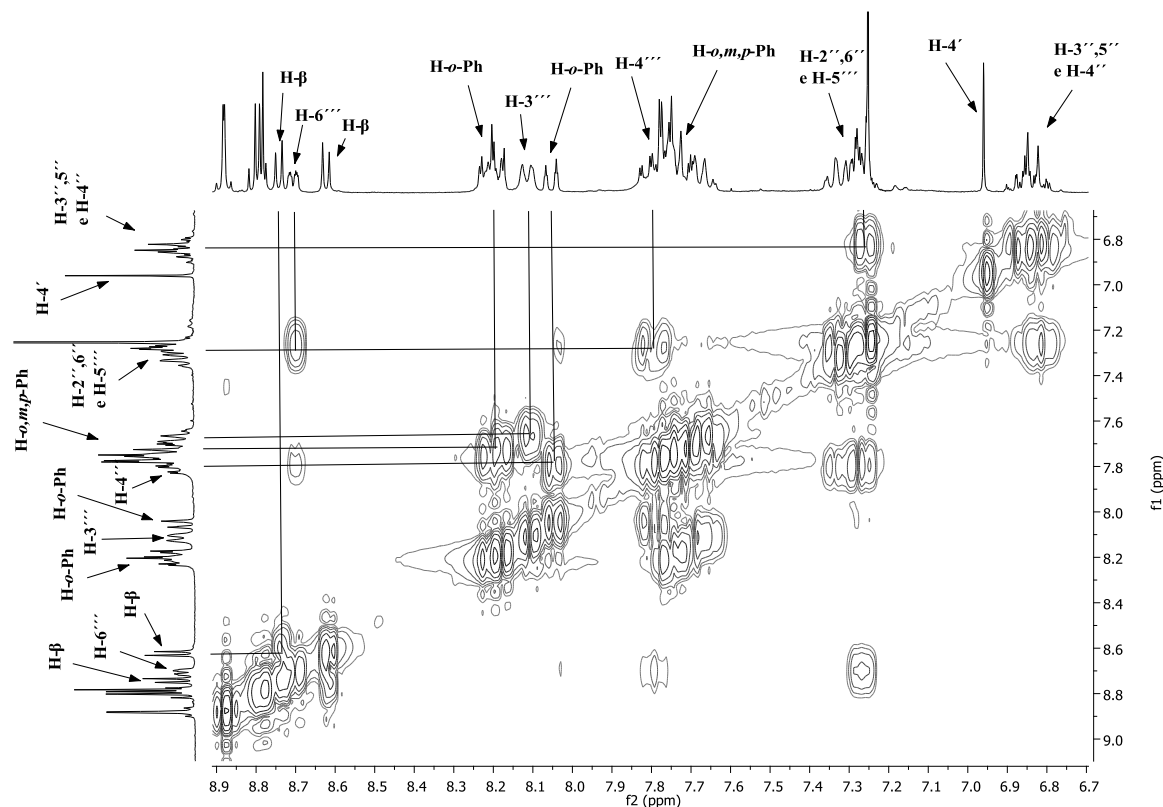


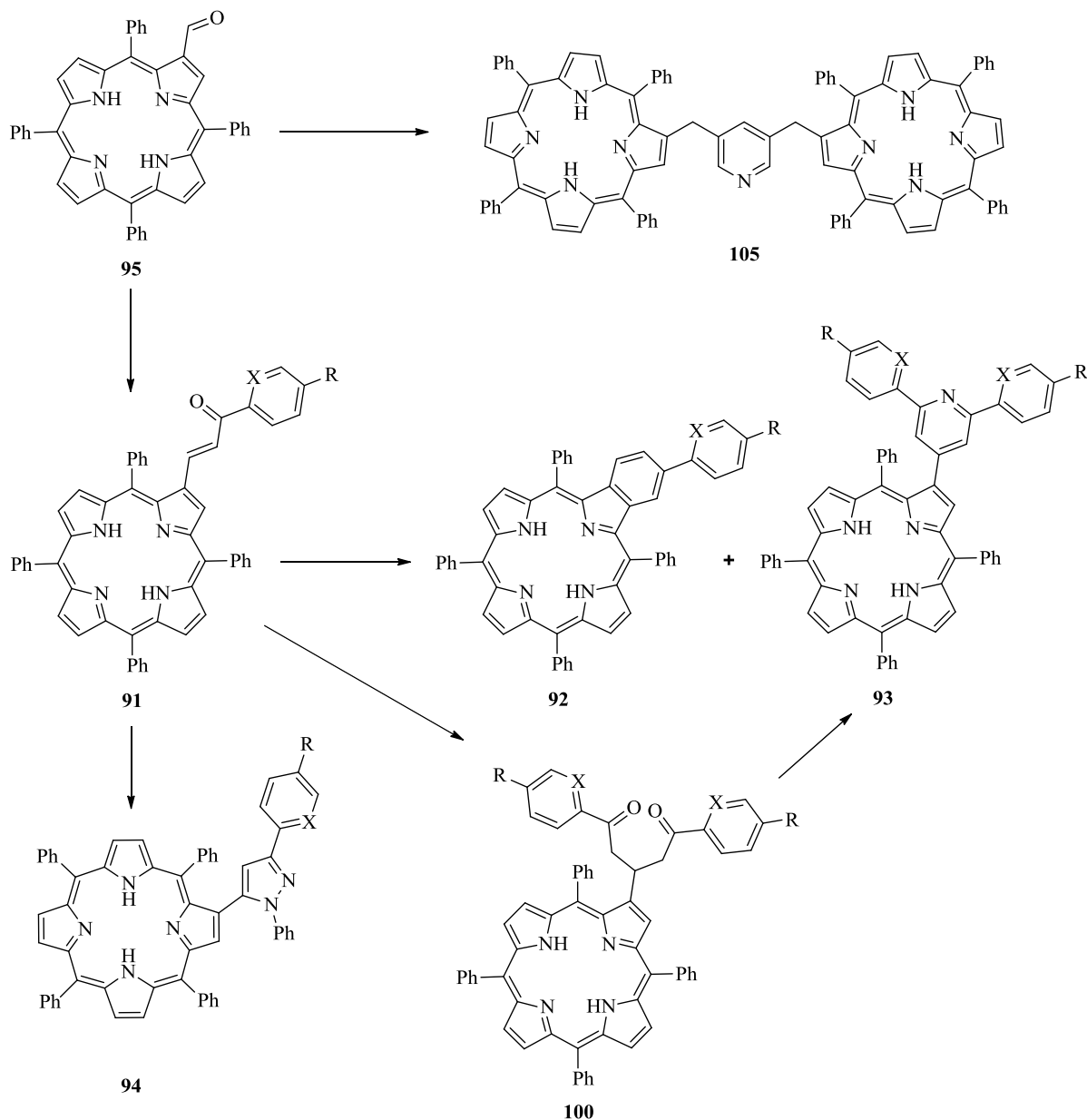
Figura 58. Expansão do espectro de COSY do composto 94e em CDCl_3 .

Importa referir, que o singlete que surge a campos mais altos, entre δ - 2,60 ppm e δ - 2,80 ppm, corresponde às ressonâncias dos dois protões ligados aos nitrogénios no interior do macrociclo porfirínico. Este facto, como já referido, está relacionado com o efeito anisotrópico resultante da deslocalização dos eletrões π conjugados do sistema aromático porfirínico. Este mesmo efeito é também o responsável para que, de uma forma geral, os sinais que surgem a campos mais baixos sejam os protões *beta* pirrólicos situados na periferia do anel porfirínico, que sofrem um significativo efeito de desblindagem.

4.7 Conclusão

Neste capítulo pretendia-se preparar, através de uma abordagem sintética do tipo condensação aldólica, novos derivados porfirínicos funcionalizados na posição 2 com cetonas α,β -insaturadas **91a-e** e, posteriormente, utilizar estes compostos para preparar novos derivados do tipo porfirina-pirazol. Durante o processo de otimização das condições reacionais pôde-se concluir que este tipo de reação não ocorre na presença de hidróxidos

alcalinos. No entanto, desenvolveram-se condições experimentais que permitiram ter acesso a uma gama de compostos bastante interessantes (Esquema 61).



Esquema 61. Representação geral da síntese dos compostos 91-94, 100 e 105 a partir da 2-formil-5,10,15,20-TPP 95.

De facto, demonstrou-se que, ao se fazer reagir 2-formil-TPP **95** com acetofenonas na presença da base NH_4OAc e quantidades catalíticas de $\text{La}(\text{OTf})_3$, os novos derivados do

tipo benzoporfirina **92** e do tipo porfirina-piridina **93** podem ser isolados como os produtos principais.

Ficou ainda aqui demonstrado, que as calconas **91** são intermediários chave para a obtenção desses derivados, cuja formação depende se a adição de tipo de Michael do enolato ocorre na posição 3 do macrociclo porfirínico ou na posição *beta* do núcleo de calcona. A geração dos compostos **93** através de uma reação de tipo de Michael na posição *beta* do núcleo calcona, foi reforçada com a obtenção do composto 1,5-dicetónico **100**.

Assim, é descrita pela primeira vez a síntese das benzoporfirinas **92a-e** e derivados do tipo porfirina-piridina **93a-e** num único passo, recorrendo a condições reacionais do tipo condensação aldólica catalisada por La(OTf)₃. Esta rota sintética permitiu ainda, pela primeira vez, isolar um composto porfirínico *beta* funcionalizado com uma unidade terpiridina.

A modelação das condições reacionais, recorrendo a piperidina como base na presença de La(OTf)₃, possibilitou a preparação dos compostos **91a-e** em bons rendimentos, 52% a 71%. Estas condições permitiram ainda isolar o novo dímero **105**, formado por uma reação paralela que envolve a condensação entre a 2-formil-TPP **95** e a piperidina.

Como inicialmente se pretendia, os compostos **91a-e** foram ainda usados como precursores para a preparação dos novos derivados do tipo porfirina-pirazol **94a-e**. Os melhores resultados foram obtidos na presença de fenil-hidrazina em ácido acético a 60 °C, sendo os referidos compostos isolados em excelentes rendimentos (> 80%).

Este estudo, permitiu demonstrar a variabilidade de compostos que podem ser isolados, implicando apenas ligeiros ajustes e alterações nas condições reacionais e envolvendo uma estratégia sintética simples, do tipo condensação aldólica, mas polivalente e altamente eficiente.

4.8 Secção Experimental

4.8.1 Anotações gerais

A descrição de reagentes, solventes, material e aparelhos utilizados na síntese e caracterização dos compostos descritos neste capítulo foram já referidos no mesmo ponto dos capítulos 2 (**2.5.1**) e 3 (**3.5.1**).

4.8.2 Procedimento experimental

4.8.2.1 Reação de 2-formil-5,10,15,20-tetrafenilporfirina com acetofenonas. Procedimento geral:

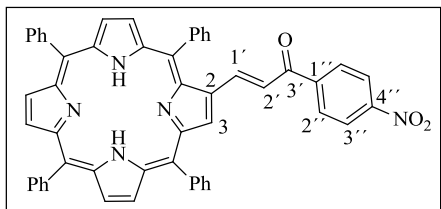
Num balão de fundo redondo adicionou-se NH_4OAc (4,0 equiv.) a uma solução da respetiva acetofenona (3,0 equiv.) em tolueno seco (1,0 mL). Esta mistura foi deixada em agitação durante 30 minutos tendo-se, em seguida adicionado a 2-formil-TPP **95** (20,0 mg) e 20 mol% de $\text{La}(\text{OTf})_3$. A mistura reacional foi então colocada sob agitação a 120 °C e a sua evolução controlada por TLC. Após se ter verificado o consumo total da porfirina de partida, a reação foi dada por terminada. A mistura reacional foi lavada com água destilada e extraída com CHCl_3 . A fase orgânica foi separada, seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e o solvente evaporado até à secura sob vácuo. O resíduo resultante da mistura reacional foi purificado por cromatografia em coluna, usando sílica gel e uma mistura tolueno/éter de petróleo (1:1) como eluente. Os produtos da reação foram obtidos puros após cristalização em CH_2Cl_2 /éter de petróleo. Os rendimentos dos compostos encontram-se na Tabela 12 (pág. 154).

4.8.2.2 Reação de 2-formil-5,10,15,20-tetrafenilporfirina com acetofenonas na presença de piperidina e $\text{La}(\text{OTf})_3$. Procedimento geral:

Num balão de fundo redondo adicionou-se piperidina (4,0 equiv.) a uma solução da respetiva acetofenona (1,2 equiv.) em tolueno seco (1,0 mL). Esta mistura foi deixada em agitação durante 30 minutos, tendo-se em seguida adicionado a 2-formil-TPP **95** (20,0 mg) e 20 mol% de $\text{La}(\text{OTf})_3$. A mistura reacional foi então colocada sob agitação a 120 °C e a sua evolução controlada por TLC. Após se ter verificado o consumo total da porfirina de partida, a reação foi dada por terminada. A mistura reacional foi lavada com água destilada e extraída com CHCl_3 . A fase orgânica foi separada, seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e o solvente evaporado até à secura sob vácuo. O resíduo resultante da mistura reacional foi purificado por cromatografia em coluna, usando sílica gel e uma mistura tolueno/éter de petróleo (1:1) como eluente. Os produtos da reação foram obtidos puros após cristalização

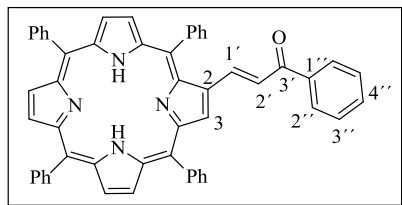
em CH₂Cl₂/éter de petróleo. Os rendimentos dos compostos encontram-se na Tabela 13 (pág. 165).

2-[3-(4-Nitrofenil)-3-oxoprop-1-en-1-il]-5,10,15,20-tetrafenilporfirina, 91a.

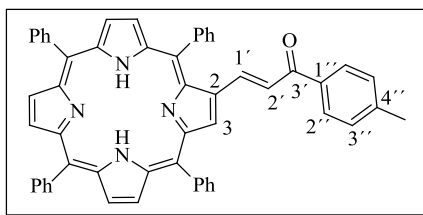


RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 9,10 (1H, s, H-3), 8,85 (2H, AB, *J* = 5,1 Hz, H-β), 8,81-8,79 (3H, m, H-β), 8,73 (1H, AB, *J* = 4,8 Hz, H-β), 8,34 (2H, d, *J* = 8,8 Hz, H-3'',5''), 8,25-8,17 (6H, m, H-*o*-Ph), 8,08-8,05 (2H, m, H-*o*-Ph), 7,96 (2H, AB, *J* = 8,8 Hz, H-2'',6''), 7,82-7,74 (9H, m, H-*m,p*-Ph), 7,57-7,55 (3H, m, H-*m*-Ph), 7,45 (2H, AB, *J* = 15,6 Hz, H-1' e H-2'), -2,57 (2H, s, NH) ppm. **RMN de ¹³C** (75 MHz, CDCl₃): δ 190,7 (C=O), 150,3, 149,6, 143,4, 143,3, 142,0, 141,8, 141,6, 141,5, 134,54, 134,52, 134,2, 133,1-130,0 (C-β), 129,6, 129,0, 128,6, 128,55, 128,50, 128,3, 128,2, 128,1, 127,9, 127,0, 126,84, 126,80, 126,7, 124,1, 123,6, 120,8, 120,5, 120,4, 120,1 ppm. **UV-vis** (CHCl₃): λ_{máx} (log ε) 434,0 (5,05), 526,5 (4,08), 570,5 (3,62), 603,0 (3,60), 663,5 (3,30) nm. **MS** (MALDI): *m/z* 790,2 [M+H]⁺. **HRMS-ESI(+)**: *m/z* calculado para C₅₃H₃₆N₅O₃ [M+H]⁺ 790,2813, obtido 790,2798.

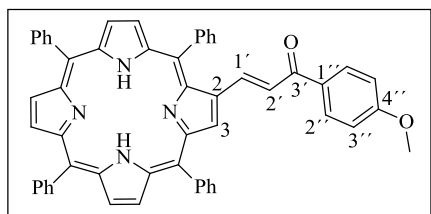
2-[3-Oxo-3-fenilprop-1-en-1-il]-5,10,15,20-tetrafenilporfirina, 91b.



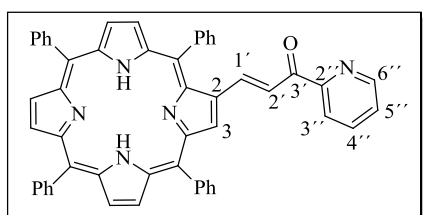
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 9,07 (1H, s, H-3), 8,83 (2H, AB, *J* = 5,1 Hz, H-β) 8,81-8,75 (4H, m, H-β), 8,25-8,17 (6H, m, H-Ar), 8,10-8,04 (2H, m, H-Ar), 7,90 (2H, d, *J* = 7,1 Hz, H-2'',H-6''), 7,80-7,73 (9H, m, H-*m,p*-Ph), 7,60-7,58 (4H, m, H-*m,p*-Ph e H-4''), 7,53-7,46 (4H, m, H-1', H-2' e H-3'',5''), -2,68 (2H, s, NH) ppm. **RMN de ¹³C** (75 MHz, CDCl₃): δ 191,9 (C=O), 142,1, 142,0, 141,7, 141,3, 138,4, 134,6, 134,5, 134,0, 132,2, 129,0, 128,7, 128,4, 128,2, 128,0, 127,8, 127,1, 126,81, 126,77, 126,73, 125,3, 124,8, 120,6, 120,43, 120,38, 120,2 ppm. **UV-vis** (CHCl₃): λ_{máx} (log ε) 433,5 (5,29), 524,5 (4,24), 562,0 (3,84), 599,5 (3,78), 659,0 (3,51) nm. **MS** (MALDI): *m/z* 745,2 [M+H]⁺. **HRMS-ESI(+)**: *m/z* calculado para C₅₃H₃₇N₄O [M+H]⁺ 745,2968, obtido 745,2953.

2-[3-Oxo-3-(*p*-tolil)prop-1-en-1-il]-5,10,15,20-tetrafenilporfirina, 91c.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 9,06 (1H, s, H-3), 8,83-8,76 (6H, m, H- β), 8,25-8,17 (6H, m, H-*o*-Ph), 8,09-8,06 (2H, m, H-*o*-Ph), 7,85-7,73 (11H, m, H-*m,p*-Ph e H-2'',6''), 7,63-7,61 (3H, m, H-*m,p*-Ph), 7,49 (2H, AB, $J = 15,4$ Hz, H-1' e H-2'), 7,30 (2H, d, $J = 8,1$ Hz, H-3'',5''), 2,47 (3H, s, CH_3), -2,68 (2H, s, NH) ppm. **RMN de ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3): δ 191,0 ($\text{C}=\text{O}$), 143,0, 142,1, 142,0, 141,7, 141,3, 140,7, 135,8, 134,6, 134,5, 134,1, 129,2, 128,9, 128,6, 128,0, 127,8, 127,1, 126,80, 126,76, 126,7, 124,6, 120,5, 120,4, 120,2, 21,7 (CH_3) ppm. **UV-vis** (CHCl_3): $\lambda_{\text{máx}}$ ($\log \epsilon$) 434,5 (5,22), 524,5 (4,22), 568,0 (3,84), 601,5 (3,78), 660,5 (3,52) nm. **MS** (MALDI): 759,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HRMS-ESI(+)**: m/z calculado para $\text{C}_{54}\text{H}_{39}\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 759,3125, obtido 759,3104.

2-[3-(4-Metoxifenil)-3-oxoprop-1-en-1-il]-5,10,15,20-tetrafenilporfirina, 91d.

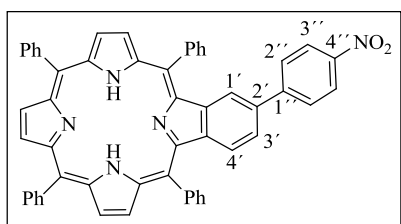
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 9,05 (1H, s, H-3), 8,85-8,76 (6H, m, H- β), 8,25-8,18 (6H, m, H-*o*-Ph), 8,10-8,07 (2H, m, H-*o*-Ph), 7,96 (2H, AB, $J = 8,9$ Hz, H-2'',6''), 7,81-7,65 (12H, m, H-*m,p*-Ph), 7,55 e 7,47 (2H, AB, $J = 15,3$ Hz, H-1' e H-2'), 7,00 (2H, AB, $J = 8,9$ Hz, H-3'',5''), 3,92 (3H, s, OCH_3), -2,59 (2H, s, NH) ppm. **RMN de ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3): δ 189,5 ($\text{C}=\text{O}$), 163,1, 142,2, 142,0, 141,7, 141,3, 140,2, 134,6, 134,5, 134,1, 131,6, 131,2, 130,9, 130,2, 129,0, 128,7, 128,2, 128,7, 127,8, 127,1, 126,80, 126,76, 126,7, 124,3, 120,5, 120,4, 120,1, 113,7 ($\text{C}-3'',5''$), 55,5 (OCH_3) ppm. **UV-vis** (CHCl_3): $\lambda_{\text{máx}}$ ($\log \epsilon$): 433,5 (5,20), 524,5 (4,20), 567,5 (3,83), 601,5 (3,74), 659,0 (3,45) nm. **MS** (MALDI): m/z 775,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HRMS-ESI(+)**: m/z calculado para $\text{C}_{54}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$ 774,2995, obtido 774,2988.

2-[3-Oxo-3-(piridin-2-il)prop-1-en-1-il]-5,10,15,20-tetrafenilporfirina, 91e.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 9,18 (1H, s, H-3), 8,84-8,79 (6H, m, H- β), 8,75 (1H, d, $J = 4,7$ Hz, H-6'), 8,25-8,13 (8H, m, H-*o*-Ph e H-3'), 7,89 (1H, dt, $J = 1,6$ e 7,8 Hz, H-4'), 7,79-7,69 (14H, m, H-*m,p*-Ph, H-2' e

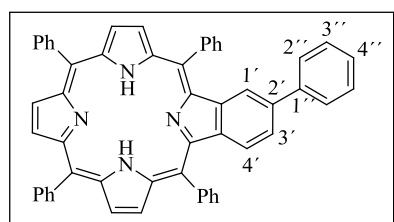
H-3'), 7,49 (1H, ddd, $J = 1,3, 4,7$ e $7,8$ Hz, H-5'), -2,56 (2H, s, NH) ppm. **RMN de ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3): δ 189,4 (C=O), 154,6, 148,7, 142,1, 142,0, 141,7, 141,5, 141,3, 137,0, 134,6, 134,5, 134,3, 131,9-130,5 (C- β), 129,0, 128,7, 128,5, 127,9, 127,8, 127,2, 126,8, 126,7, 126,6, 123,1, 122,4, 120,7, 120,4, 120,3, 120,2 ppm. **UV-vis** (CHCl_3): $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 437,5 (5,05), 525,5 (4,15), 572,0 (3,83), 602,5 (3,74), 662,0 (3,44) nm. **MS** (MALDI): m/z 746,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HRMS-ESI(+)**: m/z calculado para $\text{C}_{52}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 746,2914, obtido 746,2906.

2²-(4-Nitrofenil)-5,10,15,20-tetrafenilbenzo[*b*]porfirina, 92a.



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,94 (1H, d, $J = 5,1$ Hz, H- β), 8,92 (1H, d, $J = 5,1$ Hz, H- β), 8,85 (1H, d, H- β , $J = 5,0$ Hz), 8,82 (1H, d, $J = 5,0$ Hz, H- β), 8,73 (2H, AB, $J = 4,6$ Hz, H- β), 8,26-8,19 (10H, m, H-*o*-Ph e H-3'',5''), 7,96-7,73 (16H, m, H-*m,p*-Ph, H-1', H-3' e H-2',6'), 7,29 (1H, d, $J = 8,5$ Hz, H-4'), -2,67 (2H, s, NH) ppm. **RMN de ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3): δ 159,9, 154,9 (C- α), 151,4 (C-2'), 147,9 (C-4'), 147,6 (C- α), 146,1 (C- α), 145,2 (C-1'), 143,1, 142,1, 141,8, 141,7, 140,2 (C- α), 138,8 (C- α), 138,1 (C- α), 134,5 (C-*o*-Ph), 134,2 (C- β), 134,1, 133,5, 132,6 (C-4'), 128,7 (C-1'), 128,4 (C- β), 128,2 (C- β), 128,1 (C-3'',5''), 128,0 (C-*m*-Ph), 127,9 (C-*m*-Ph), 127,8 (C- β), 127,2 (C-*p*-Ph), 127,0, 126,80 (C-*m*-Ph), 126,77 (C-*m*-Ph), 123,6 (C-2'',6''), 121,34 (C-*meso*), 121,30 (C-*meso*), 117,8 (C-*meso*), 117,7 (C-*meso*), 117,4 (C-3') ppm. **UV-vis** (CHCl_3): $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 430,0 (5,24), 521,0 (4,22), 595,0 (3,76) nm. **MS** (MALDI): m/z 786,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HRMS-ESI(+)**: m/z calculado para $\text{C}_{54}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 786,2816, obtido 786,2799.

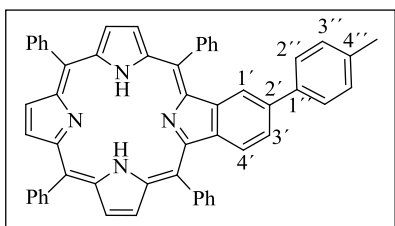
2²-Fenil-5,10,15,20-tetrafenilbenzo[*b*]porfirina, 92b.



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,93 (1H, d, $J = 5,1$ Hz, H- β), 8,91 (1H, d, $J = 5,1$ Hz, H- β), 8,85 (1H, d, $J = 4,8$ Hz, H- β), 8,83 (1H, d, $J = 4,8$ Hz, H- β), 8,72 (2H, AB, $J = 4,8$ Hz, H- β), 8,24-8,20 (8H, m, H-*o*-Ph), 7,92-7,73 (16H, m, H-*m,p*-Ph, H-1', H-3', H-2'',6'', H-3'',5'' e H-4'), 7,42-7,40 (3H, m, H-*m,p*-Ph), 7,26 (1H, d, $J = 8,5$ Hz, H-4'), -2,65 (2H, s, NH) ppm. **RMN de ^{13}C** (125 MHz,

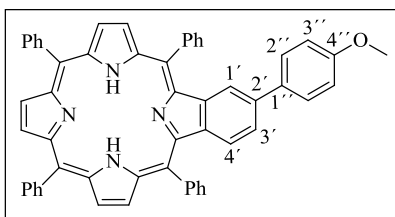
CDCl₃): δ 154,3 (C- α), 143,1, 142,3, 142,0, 141,9, 139,1 (C- α), 138,6 (C- α), 138,0 (C- α), 134,5 (C-*o*-Ph), 134,1 (C- β), 133,9, 133,8, 133,6, 133,4, 132,6, 132,3 (C-4'), 129,0, 128,9, 128,6, 128,3, 128,2, 127,9, 127,80, 127,75, 127,6, 127,4, 127,05, 126,98, 126,8, 126,7 (C-*o*,*m*-Ph, C-1', C-2'',6'', C-3'',5'' e C-4'), 125,3, 121,1 (C-*meso*), 121,0 (C-*meso*), 117,8 (C-*meso*), 117,5 (C-*meso*), 116,7 (C-3') ppm. **UV-vis** (CHCl₃): $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 427,0 (5,27), 519,0 (3,99), 593,5 (3,53) nm. **MS** (MALDI): m/z 741,3 [M+H]⁺. **HRMS-ESI(+)**: m/z C₅₄H₃₇N₄ calculado para [M+H]⁺ 741,3019, obtido 741,3003.

2²-(*p*-Tolil)-5,10,15,20-tetrafenilbenzo[*b*]porfirina, 92c.



RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): 8,91 (1H, d, J = 5,0 Hz, H- β), 8,89 (1H, d, J = 5,0 Hz, H- β), 8,83 (1H, d, J = 5,0 Hz, H- β), 8,81 (1H, d, J = 5,0 Hz, H- β), 8,72 (2H, AB, J = 5,1 Hz, H- β), 8,24-8,19 (8H, m, H-*o*-Ph), 8,09 (1H, d, J = 8,2 Hz, H-3'), 7,91-7,73 (12H, m, H-*m,p*-Ph e H-1'), 7,72 (1H, AB, J = 8,2 Hz, H-2'',6''), 7,30 (1H, d, J = 8,2 Hz, H-4'), 7,21 (2H, AB, J = 8,2 Hz, H-3'',5''), 2,42 (3H, s, CH₃), -2,66 (2H, s, NH) ppm. **RMN de ¹³C** (75 MHz, CDCl₃): δ 157,3, 154,4 (C- α), 149,8 (C-2'), 143,2, 142,3, 142,0, 141,9, 138,9 (C- α), 138,8 (C- α), 137,9 (C- α), 137,0, 136,4, 134,5, 134,1, 133,9, 133,8 (C- β), 133,6, 133,2, 132,2, 129,8, 129,4, 129,3, 129,0, 128,5, 128,2 (C-1'), 127,9 (C- β), 127,8 (C- β), 127,7, 127,6 (C- β), 127,3 (C-*p*-Ph), 127,0, 126,9 (C- β), 126,8 (C-*m*-Ph), 126,7 (C-*m*-Ph), 121,1 (C-*meso*), 121,0 (C-*meso*), 117,8 (C-*meso*), 117,5 (C-*meso*), 116,4 (C-3'), 116,3 (C-3'',5''), 21,3 (CH₃) ppm. **UV-vis** (CHCl₃): $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 427,5 (5,28), 519,0 (4,35), 590,0 (3,88) nm. **MS** (MALDI): m/z 755,2 [M+H]⁺. **HRMS-ESI(+)**: m/z C₅₅H₃₉N₄ calculado para [M+H]⁺ 755,3122, obtido 755,3104.

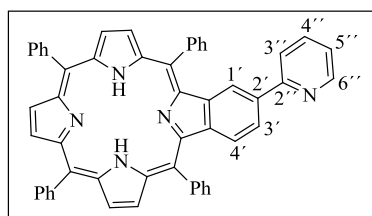
2²-(4-Metoxifenil)-5,10,15,20-tetrafenilbenzo[*b*]porfirina, 92d.



RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): 8,91 (1H, d, J = 5,1 Hz, H- β), 8,91 (1H, d, J = 5,1 Hz, H- β), 8,82 (1H, d, J = 4,9 Hz, H- β), 8,81 (1H, d, J = 4,9 Hz, H- β), 8,72 (2H, AB, J = 5,1 Hz, H- β), 8,25-8,19 (8H, m, H-*o*-Ph), 7,91-7,71 (16H, m, H-*m,p*-Ph, H-1', H-3' e H-2'',6''), 7,20 (1H, d, J = 8,6 Hz, H-4'), 6,93 (2H, d, J = 8,9 Hz, H-3'',5''), 3,91 (3H, s, OCH₃), -2,65 (2H, s,

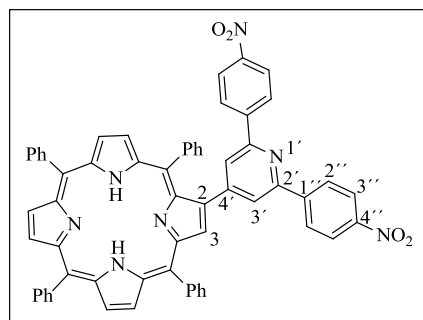
NH) ppm. **RMN de ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3): δ 160,5, 154,1 (C- α), 152,3 (C-2'), 143,2, 142,3, 142,0, 141,9, 134,5 (C-*o*-Ph), 134,1 (C- β), 133,9, 133,8, 133,6, 132,8, 132,3, 131,9 (C-4'), 128,8 (C-1'), 128,5 (C- β), 128,21 (C- β), 128,16 (C-2'',6'') 127,9 (C-*m*-Ph), 127,8 (C- β), 127,7 (C-*p*-Ph), 127,5, 126,9 (C-*m*-Ph), 126,8 (C-*m*-Ph), 126,7 (C-*m*-Ph), 121,1 (C-*meso*), 121,0 (C-*meso*), 117,7 (C-*meso*), 117,4 (C-*meso*), 116,0 (C-3'), 113,6 (C-3',5'), 55,4 (OCH_3) ppm. **UV-vis** (CHCl_3): $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 427,0 (5,46), 519,0 (4,32), 593,5 (3,85) nm. **MS** (MALDI): m/z 770,2 $[\text{M}]^+$. **HRMS-ESI(+)**: m/z $\text{C}_{55}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}$ calculado para $[\text{M}]^+$ 770,2901, obtido 770,2901.

2²-(Piridin-2-il)-5,10,15,20-tetrafenilbenzo[*b*]porfirina, 92e.



RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 8,92 (1H, d, J = 5,0 Hz, H- β), 8,90 (1H, d, J = 5,0 Hz, H- β), 8,87 (1H, d, J = 4,9 Hz, H- β), 8,82 (1H, d, J = 4,9 Hz, H- β), 8,73 (2H, AB, J = 4,9 Hz, H- β), 8,65-8,64 (1H, ddd, J = 1,6 e 4,7 Hz, H-6'), 8,48 (1H, d, J = 8,4 Hz, H-3'), 8,26-8,20 (8H, m, H-*o*-Ph), 7,91-7,72 (15H, m, H-*m,p*-Ph, H-1', H-3' e H-4'), 7,29-7,26 (2H, m, H-4' e H-5'), -2,65 (2H, s, NH) ppm. **RMN de ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3): δ 159,5, 156,7, 153,7, 148,8, 143,3, 142,1, 142,0, 141,9, 140,2, 138,9, 137,9, 136,3, 134,8, 134,5, 134,2, 133,9, 133,6, 132,6, 129,0, 128,6, 128,22, 128,17, 127,9, 127,85-127,71 (C- β), 127,80, 127,75, 126,94, 126,92, 126,8, 126,7, 125,3, 123,5, 122,2, 121,2, 117,84, 117,75, 117,6 ppm. **UV-vis** (CHCl_3): $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 427,5 (5,51), 519,5 (4,30), 594,0 (3,83) nm. **MS** (MALDI): m/z 742,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HRMS-ESI(+)**: m/z calculado para $\text{C}_{53}\text{H}_{36}\text{N}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 742,2918, obtido 742,2906.

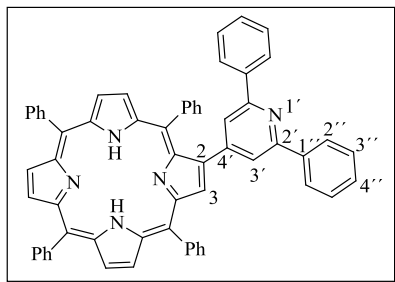
2-[2,6-Bis(4-nitrofenil)-piridin-4-il]-5,10,15,20-tetrafenilporfirina, 93a.



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,84-8,77 (7H, m, H- β), 8,38 e 8,28 (8H, AB, J = 8,9 Hz, H-2'',6'' e H-3'',5''), 8,33-8,20 (6H, m, H-*o*-Ph), 8,00-7,97 (2H, m, H-*o*-Ph), 7,80-7,73 (11H, m, H-3',5' e H-*m,p*-Ph), 7,11-7,09 (3H, m, H-*m*-Ph), -2,64 (2H, s, NH) ppm. **RMN de ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3): δ 153,5, 148,2, 144,9, 142,1, 141,60, 140,58, 135,7, 134,6, 134,5, 132,4-130,2 (C- β), 129,3, 129,0, 128,2, 128,05, 127,98, 127,9, 127,8, 126,9, 126,8, 126,1, 124,0, 123,9, 122,8, 122,4, 120,8, 120,5, 120,38,

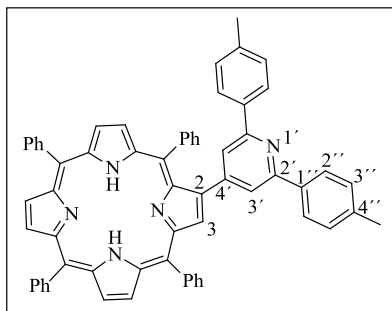
120,35. **UV-vis** (CHCl_3): $\lambda_{\text{máx}}$ ($\log \epsilon$) 423,0 (5,32), 519,0 (4,05), 554,0 (3,61), 594,0 (3,52), 650,0 (3,40) nm. **MS** (MALDI): m/z 934,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HRMS-ESI(+)**: m/z calculado para $\text{C}_{61}\text{H}_{40}\text{N}_7\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 934,3136, obtido 934,3114.

2-[2,6-Di-fenil-piridin-4-il]-5,10,15,20-tetrafenilporfirina, 93b.



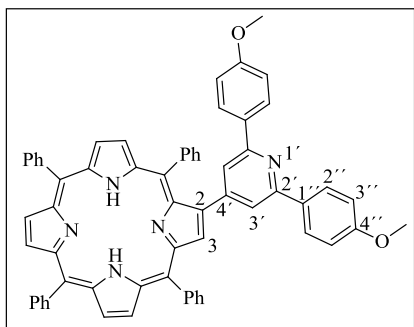
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,87-8,79 (7H, m, H- β), 8,26-8,20 (6H, m, H-*o*-Ph), 8,13-8,09 (4H, m, H-2'',6''), 8,00-7,97 (2H, m, H-*o*-Ph), 7,77-7,71 (9H, m, H-*m,p*-Ph), 7,63 (2H, s, H-3',5'), 7,52-7,42 (6H, m, H-3'',5'' e H-4'), 7,14-7,11 (3H, m, H-*m,p*-Ph), -2,61 (2H, s, NH) ppm. **RMN de ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3): δ 155,6, 148,6, 142,2, 142,1, 141,8, 140,3, 139,6, 135,6, 134,6, 134,5, 132,3-130,2 (C- β), 128,7, 128,6, 128,0, 127,9, 127,8, 127,1, 126,8, 126,7, 126,1, 121,0, 120,6, 120,5, 120,2 ppm. **UV-vis** (CHCl_3): $\lambda_{\text{máx}}$ ($\log \epsilon$) 422,5 (5,33), 518,5 (4,01), 554,0 (3,59), 593,5 (3,50), 650,0 (3,33) nm. **MS** (MALDI): m/z 843,3 $[\text{M}]^+$. **HRMS-ESI(+)**: m/z calculado para $\text{C}_{61}\text{H}_{42}\text{N}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 844,3435, obtido 844,3411.

2-[2,6-Di-(*p*-tolil)-piridin-4-il]-5,10,15,20-tetrafenilporfirina, 93c.



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,87-8,79 (7H, m, H- β), 8,25-8,20 (6H, m, H-*o*-Ph), 8,01 (4H, AB, $J = 8,2$ Hz, H-2'',6'') 9,99-7,96 (2H, m, H-*o*-Ph), 7,78-7,71 (9H, m, H-*m,p*-Ph), 7,57 (2H, s, H-3',5'), 7,29 (4H, AB, $J = 8,2$ Hz, H-3'',5''), 7,14-7,12 (3H, m, H-*m,p*-Ph), 2,42 (6H, s, CH_3), -2,64 (2H, s, NH) ppm. **RMN de ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3): δ 155,5, 148,3, 142,2, 142,1, 141,8, 140,2, 138,6, 137,0, 135,5, 134,6, 134,5, 132,2-130,2 (C- β), 129,3, 129,0, 128,2, 128,0, 127,85, 127,77, 127,0, 126,8, 126,7, 126,1, 121,0, 120,5, 120,2, 120,0, 21,3 (CH_3) ppm. **UV-vis** (CHCl_3): $\lambda_{\text{máx}}$ ($\log \epsilon$) 426,0 (4,99), 518,0 (4,29), 554,0 (3,86), 593,5 (3,76), 649,5 (3,58) nm. **MS** (MALDI): m/z 872,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HRMS-ESI(+)**: m/z calculado para $\text{C}_{63}\text{H}_{46}\text{N}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 872,3748, obtido 872,3736.

2-[2,6-Bis(4-metoxifenil)-piridin-4-il]-5,10,15,20-tetrafenilporfirina, 93d.

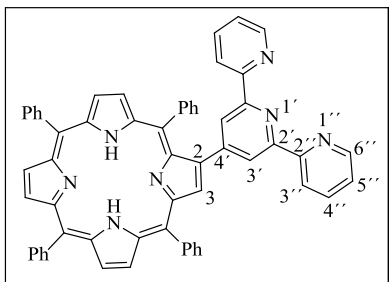


RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,89-8,79 (7H, m, H- β), 8,26-8,21 (6H, m, H-*o*-Ph), 8,06 (4H, d, $J = 8,9$ Hz, H-2'',6''), 7,99-7,96 (2H, m, H-*o*-Ph), 7,78-7,70 (9H, m, H-*m,p*-Ph), 7,51 (2H, s, H-3',5'), 7,16-7,12 (3H, m, H-*m*-Ph), 7,02 (4H, d, $J = 8,9$ Hz, H-3'',5''), 3,88 (6H, s, OCH_3), -2,63 (2H, s, NH) ppm. **RMN de ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3): δ 160,2, 155,1, 148,2, 142,2, 142,1,

141,8, 140,3, 135,5, 134,6, 134,5, 132,5, 132,1-130,2 (C- β), 129,0, 128,3, 128,2, 128,0, 127,85, 127,78, 126,8, 126,7, 126,6, 126,1, 121,0, 120,5, 120,2, 119,3, 113,9, 55,4 (OCH_3).

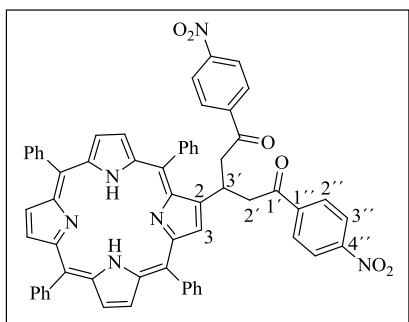
UV-vis (CHCl_3): $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 422,0 (5,38), 518,5 (4,15), 553,5 (3,75), 592,5 (3,64), 648,5 (3,45) nm. **MS** (MALDI): m/z 904,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HRMS-ESI(+)**: m/z calculado para $\text{C}_{63}\text{H}_{46}\text{N}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 904,3646, obtido 904,3626.

2-[2,2':6,2''-Terpiridin-4-il]-5,10,15,20-tetrafenilporfirina, 93e.



RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 8,89 (1H, s, H-3), 8,87-8,82 (4H, m, H- β), 8,77 e 8,76 (2H, AB, $J = 4,9$ Hz, H- β), 8,67-8,63 (4H, m, H-*o*-Ph e H-6''), 8,38 (2H, s, H-3'), 8,25-8,21 (6H, m, H-*o*-Ph), 7,97 (2H, d, $J = 7,8$ Hz, H-3''), 7,90 (2H, dt, $J = 1,5$ e $7,8$ Hz, H-4''), 7,79-7,71 (9H, m, H-*m,p*-Ph), 7,35-7,33 (2H, ddd, $J = 1,2$, $4,7$ e $7,8$

Hz, H-5''), 7,01-6,98 (3H, m, H-*m*-Ph), -2,63 (2H, s, NH) ppm. **RMN de ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3): δ 156,4, 154,1, 149,1, 142,2, 141,9, 140,5, 136,7, 135,8, 134,6, 134,5, 131,6-129,2 (C- β), 127,8, 127,7, 127,6, 126,8, 126,70, 126,66, 125,95, 123,5, 122,7, 121,3, 121,0, 120,34, 120,28, 120,1 ppm. **UV-vis** (CHCl_3): $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 422,5 (5,43), 519,0 (4,21), 554,5 (3,76), 594,5 (3,68), 650,5 (3,47) nm. **MS** (MALDI): m/z 846,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HRMS-ESI(+)**: m/z calculado para $\text{C}_{59}\text{H}_{40}\text{N}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 846,3340, obtido 846,3323.

2-[1,5-Bis(4-nitrofenil)-1,5-di-oxopentan-3-il]-5,10,15,20-tetrafenilporfirina, 100.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,84-8,81 (3H, m, H- β), 8,75-8,8,69 (3H, m, H- β), 8,46 (1H, d, $J = 4,9$ Hz, H- β), 8,22-8,09 (6H, m, H- o -Ph), 8,11 (4H, AB, $J = 8,9$ Hz, H-3'',5''), 7,96-7,93 (2H, m, H- o -Ph), 7,90 (4H, AB, $J = 8,9$ Hz, H-2'',6''), 7,78-7,65 (10H, m, H- m,p -Ph), 7,42 (2H, t, $J = 7,7$ Hz, H- m -Ph), 4,48-4,38 (1H, m, H-3'), 3,63 (4H, dq, $J = 6,8$ e $17,1$ Hz, H-2'), -2,80 (2H, s, NH) ppm. **RMN de ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3): δ 196,9 (C=O), 150,1, 142,4, 142,0, 141,5, 141,1, 134,6, 134,5, 133,3, 131,8-130,5 (C- β), 129,0, 128,4, 128,2, 127,8, 127,0, 126,8, 126,65, 126,59, 125,3, 123,7, 120,6, 120,4, 119,3, 119,2, 46,1 (C-3'), 30,9 (C-2') ppm. **UV-vis** (CHCl_3): $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 421,0 (5,39), 517,5 (4,28), 551,5 (3,87), 591,5 (3,75), 647,5 (3,46) nm. **MS** (MALDI): m/z 955,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HRMS-ESI(+)**: m/z calculado para $\text{C}_{61}\text{H}_{43}\text{N}_6\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 955,3239, obtido 955,3224.

4.8.2.3 Síntese do composto 93a a partir do derivado dicetônico 100

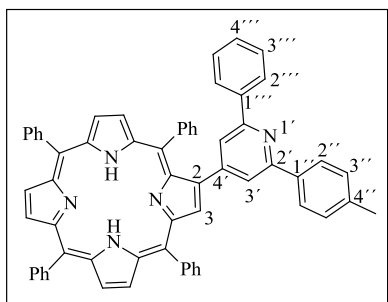
Uma solução do composto **100** (14,0 mg, 14,7 μmol) e NH_4OAc (3,5 mg, 44,1 μmol , 3,0 equiv) em tolueno seco (1,0 mL) foi agitada à temperatura de refluxo (120 $^\circ\text{C}$) durante 24 h. Após este tempo a reação foi terminada, efetuando-se a lavagem da mistura reacional com água destilada e extração com CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi separada, seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e o solvente evaporado até à secura sob vácuo. O resíduo resultante da mistura reacional foi purificado por cromatografia em coluna, usando sílica gel e uma mistura tolueno/éter de petróleo (1:1) como eluente. Foram isoladas duas frações, a fração menos polar era constituída pelo composto **93a** e a fração mais polar pelo composto **100** não consumido. Os compostos foram obtidos com rendimentos de 82% e 8%, respetivamente, após cristalização em CH_2Cl_2 /éter de petróleo.

4.8.2.4 Síntese do composto 101 a partir da porfirina-calcona 91a

Num balão de fundo redondo adicionou-se a uma solução de acetofenona (1,5 equiv., 39,0 μmol , 4,5 μL) em tolueno seco (1,0 mL), acetato de amónio (2,0 equiv., 53,0 μmol ,

4,1 g). A mistura foi deixada em agitação à temperatura ambiente durante 30 minutos. Em seguida, adicionou-se o composto **91c** (26,0 μmol , 20,0 mg) e $\text{La}(\text{OTf})_3$ (0,2 equiv., 5,3 μmol , 3,1 mg). Após se verificar por TLC o consumo total da porfirina de partida a reação foi terminada, efetuando-se a lavagem da mistura reacional com água destilada e extração com CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi separada, seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e o solvente evaporado até à secura sob vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna, usando sílica gel e uma mistura tolueno/éter de petróleo (1:1) como eluente. A fração menos polar recolhida era constituída pelo composto **92c** e a fração mais polar pelo composto **101** não consumido. Os compostos foram obtidos com rendimentos de 39% e 53%, respetivamente, após cristalização em CH_2Cl_2 /éter de petróleo.

2-[2-Fenil-6-(4-metilfenil)-piridin-4-il]-5,10,15,20-tetrafenilporfirina, **101**.



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,89-8,80 (7H, m, H- β), 8,26-8,21 (6H, m, H-*o*-Ph), 8,13-8,09 (2H, m, H-*o*-Ph), 8,03-7,97 (4H, m, H-2'',6'' e H-2''',6'''), 7,79-7,73 (9H, m, H-*m,p*-Ph), 7,63 e 7,59 (2H, s, H-3' e H-5'), 7,50-7,43 (3H, m, H-*m*-Ph), 7,30 (2H, d, $J = 8,0$ Hz, H-3'',5''), 7,14-7,12 (3H, m, H-3''',5''' e H-4'''), 2,43 (3H, s, CH_3), -2,63 (2H, s, NH) ppm. **RMN de ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3): δ 155,6, 155,5, 142,2, 142,1, 141,8, 140,3, 139,8, 139,7, 138,6, 136,9, 135,6, 134,6, 134,5, 132,8-130,4 (C- β), 129,3, 128,7, 128,63, 128,57, 128,0, 127,9, 127,8, 127,1, 127,0, 126,8, 126,7, 126,6, 126,1, 121,0, 120,6, 120,5, 120,4, 120,3, 120,2, 21,3 (CH_3) ppm. **UV-vis** (CHCl_3): $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 422,5 (5,16), 519,0 (4,08), 553,0 (3,73), 592,5 (3,58), 648,0 (3,29) nm. **MS** (MALDI): m/z 857,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HRMS-ESI(+)**: m/z calculado para $\text{C}_{61}\text{H}_{43}\text{N}_6\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 857,3644, obtido 857,3621.

4.8.2.5 Síntese do dímero **105**

4.8.2.5.1 Procedimento I

A uma solução de 2-formil-TPP **95** (23,0 μmol , 15,0 mg) em tolueno seco (2,0 mL) adicionou-se $\text{La}(\text{OTf})_3$ (20,0 mol%, 4,6 μmol , 2,7 mg) e piperidina (3 equiv., 69,0 μmol ,

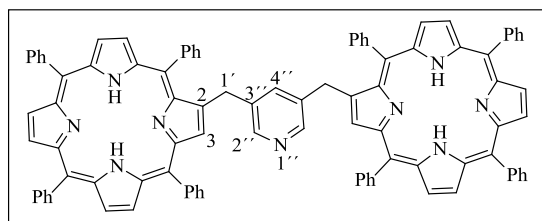
6,8 μL). A mistura reacional foi colocada em agitação a 120 °C até o controle por TLC confirmar o consumo total da porfirina de partida (19 h). A reação foi dada por terminada, efetuando-se a lavagem da mistura reacional com água destilada e a sua extração com CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e o solvente evaporado até à secura sob vácuo. O resíduo resultante da mistura reacional foi purificado por cromatografia em coluna, usando sílica gel e tolueno como eluente. O composto **105** foi isolado puro com um rendimento de 54% após cristalização em CH_2Cl_2 /éter de petróleo.

4.8.2.5.2 Procedimento II

Adicionou-se a uma solução de 2-formil-TPP **95** (23,0 μmol , 15,0 mg) em tolueno seco (2 mL) piperidina (3 equiv., 69,0 μmol , 6,8 μL). A mistura reacional foi colocada em agitação a 120 °C durante 19 h. A reação foi terminada, efetuando-se a lavagem da mistura reacional com água destilada e a sua extração com CH_2Cl_2 . A fase orgânica depois de separada, foi seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e o solvente evaporado até à secura sob vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna, usando sílica gel e tolueno como eluente. O composto **105** foi isolado puro com um rendimento de 36% após cristalização em CH_2Cl_2 /éter de petróleo.

A estrutura do composto **105**, isolado de ambos os procedimentos experimentais, foi confirmada por espectrometria de massa, ressonância magnética nuclear e absorção de UV-vis.

3,5-Bis(5,10,15,20-tetrafenilporfirin-2-ilmetil)piridina, **105**.



RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 8,83 (4H, AB, $J = 4,7$ Hz, H- β), 8,74 (2H, d, $J = 4,7$ Hz, H- β), 8,66 (2H, d, $J = 4,7$ Hz, H- β), 8,52 (2H, d, $J = 4,7$ Hz, H- β), 8,38 (2H, d, $J = 4,7$ Hz, H- β), 8,26 (2H, s, H-3), 8,26-8,16 (8H, m, H-o-Ph), 7,89 (2H, s, H-2'), 7,76-7,70 (12H, m, H-Ph), 7,64 (8H, dd, $J = 7,6$ e 17,7 Hz, H-Ph), 7,45 (2H t, $J = 7,6$ Hz, H-Ph), 7,35 (2H t, $J = 7,6$ Hz, H-Ph), 7,28 (4H, t, $J = 7,6$ Hz, H-Ph), 7,10 (4H, t, $J = 7,6$ Hz, H-Ph), 6,58 (1H, s, H-4'), 4,10 (4H, s, H-1'), -2,79 (4H, s,

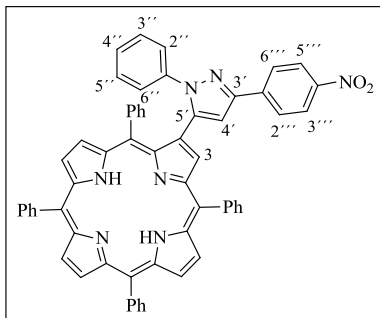
NH) ppm. **RMN de ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3): δ 147,5 (C-2'), 142,2, 142,1, 141,8, 141,4, 135,9 (C-4'), 135,8, 134,6, 134,5, 134,1, 133,3, 132,4-130,6 (C- β), 129,0, 128,2, 128,0, 127,7, 127,3, 126,8, 126,65, 126,61, 126,2, 120,5, 120,1, 119,6, 119,0, 33,5 (C-1') ppm. **UV-vis** (CHCl_3): $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 419,0 (5,56), 515,0 (4,49), 550,0 (4,01), 591,5 (3,96), 648,0 (3,70) nm. **MS** m/z (MALDI): 1332,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HRMS-ESI(+)**: m/z calculado para $\text{C}_{95}\text{H}_{66}\text{N}_9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1332,5436, obtido 1332,5395.

4.8.2.6 Síntese dos derivados 94a-e. Procedimento geral:

Num balão de fundo redondo adicionou-se $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, (1,5 equiv.) a uma solução do respetivo derivado porfirina-calcona **91a-e** (25,0 mg) numa mistura de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (3:1). A mistura reacional foi colocada a 50 °C durante 30 minutos, confirmando-se a formação do complexo por TLC e UV-vis. Em seguida, a mistura reacional foi lavada com água destilada e extraída com CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e o solvente evaporado até à secura sob vácuo. Ao resíduo resultante adicionou-se ácido acético (2,0 mL) e fenil-hidrazina (1,5 equiv.). Esta mistura foi colocada em agitação a 120 °C até o controlo por TLC confirmar o consumo total da porfirina de partida (1-5 h). Em seguida, neutralizou-se a mistura reacional com uma solução saturada de NaHCO_3 até pH = 7 e extraiu-se com CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi lavada com água destilada, seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e o solvente evaporado até à secura sob vácuo. O resíduo foi retomado em tolueno seco tendo-se procedido à oxidação com *o*-cloranil (3 equiv.) à temperatura de refluxo do tolueno (120 °C) durante 1 hora. Posteriormente, procedeu-se à lavagem da mistura reacional com água destilada, extração com CH_2Cl_2 , secagem da fase orgânica com Na_2SO_4 anidro, filtração e remoção do solvente até à secura sob vácuo. Ao resíduo resultante dissolvido em CHCl_3 (2,0 mL) adicionou-se H_2SO_4 conc. (0,2 mL, 10% v/v) e a mistura reacional foi deixada à temperatura ambiente sob agitação vigorosa durante 30 minutos. Em seguida, a solução foi cuidadosamente neutralizada com uma solução saturada de NaHCO_3 e a porfirina extraída com CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi separada, seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e o solvente evaporado até à secura sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna, usando sílica gel e uma mistura CH_2Cl_2 /éter de petróleo (3:1) como eluente. Os compostos **94a-e** foram isolados puros

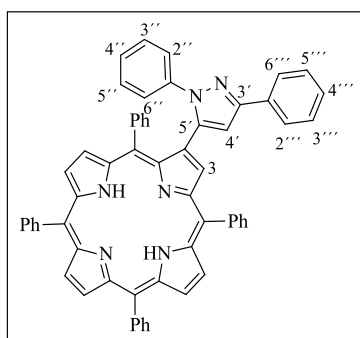
após cristalização em CH_2Cl_2 /éter de petróleo. Os rendimentos obtidos encontram-se na Tabela 14 (pág. 173).

2-(1-Fenil-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-5-il)-5,10,15,20-tetrafenilporfirina, 94a.



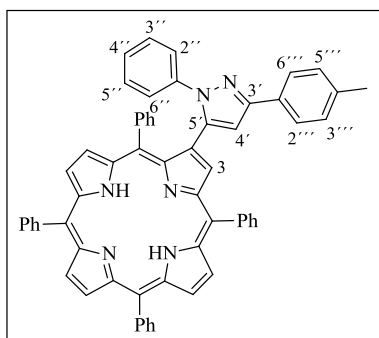
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,88 (2H, AB, $J = 5,0$ Hz, H- β), 8,82-8,79 (3H, m, H- β), 8,68-8,66 (2H, m, H- β), 8,32 (2H, AB, $J = 8,9$ Hz, H-3'',5''), 8,23-8,18 (4H, m, H-*o*-Ph), 8,04 (2H, d, $J = 7,3$ Hz, H-*o*-Ph), 7,97 (2H, AB, $J = 8,9$ Hz, H-2'',6''), 7,91 (2H, d, $J = 7,3$ Hz, H-*o*-Ph), 7,80-7,60 (9H, m, H-*m,p*-Ph), 7,38-7,28 (5H, m, H-*m,p*-Ph e H-2'',6''), 6,99-6,90 (3H, m, H-3'',5'' e H-4''), 6,53 (1H, s, H-4'), -2,67 (2H, s, NH) ppm. **RMN de ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3): δ 148,9, 147,0, 141,9, 141,9, 141,6, 140,9, 140,4, 140,0, 139,7, 134,7, 134,6, 134,5, 134,1-129,8 (C- β), 128,6, 128,5, 127,9, 127,8, 126,8, 126,73, 126,65, 126,57, 126,0, 124,0, 123,6, 120,59, 120,56, 120,4, 108,9 ppm. **UV-vis** (CHCl_3): $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 423,0 (5,40), 519,0 (4,15), 554,0 (3,69), 593,0 (3,62), 652,0 (3,52) nm. **MS** (MALDI): m/z 878,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HRMS-ESI(+)**: m/z calculado para $\text{C}_{59}\text{H}_{40}\text{N}_7\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 878,3238, obtido 878,3239.

2-(1,3-Difenil-1*H*-pirazol-5-il)-5,10,15,20-tetrafenilporfirina, 94b.



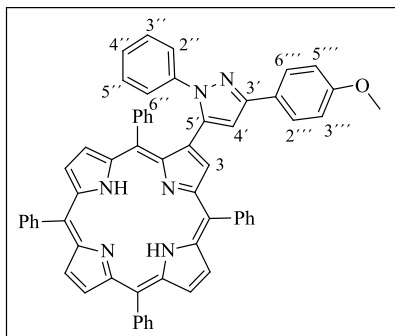
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,87 (2H, d, $J = 5,0$ Hz, H- β), 8,82-8,77 (2H, m, H- β), 8,77 (1H, AB, $J = 5,0$ Hz, H- β), 8,70 (1H, s, H-3), 8,67 (1H, AB, $J = 5,0$ Hz, H- β), 8,23-8,18 (4H, m, H-*o*-Ph), 8,06 (2H, d, $J = 6,9$ Hz, H-*o*-Ph), 7,88 (2H, d, $J = 6,9$ Hz, H-*o*-Ph), 7,89-7,63 (11H, m, H-*m,p*-Ph e H-2'',6''), 7,49-7,45 (3H, m, H-3'',5'' e H-4''), 7,39-7,32 (5H, m, H-Ph, H-2'',6''), 6,93-6,89 (3H, m, H-3'',5'' e H-4''), 6,48 (1H, s, H-4'), -2,65 (2H, s, NH) ppm. **RMN de ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3): δ 151,4, 142,02, 141,95, 141,7, 140,4, 140,1, 140,0, 134,7, 134,6, 134,5, 133,4, 133,1-129,9 (C- β), 128,5, 128,3, 128,0, 127,8, 127,6, 126,8, 126,7, 126,6, 126,1, 126,0, 125,9, 123,4, 120,9, 120,5, 120,3, 108,5 ppm. **UV-vis** (CHCl_3): $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 423,0 (5,46), 519,0 (4,20), 555,0 (3,77), 594,0 (3,76), 651,0 (3,54) nm. **MS** (MALDI): m/z 833,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HRMS-ESI(+)**: m/z calculado para $\text{C}_{59}\text{H}_{41}\text{N}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 833,3387, obtido 833,3392.

2-(1-Fenil-3-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-5-il)-5,10,15,20-tetrafenilporfirina, 94c.

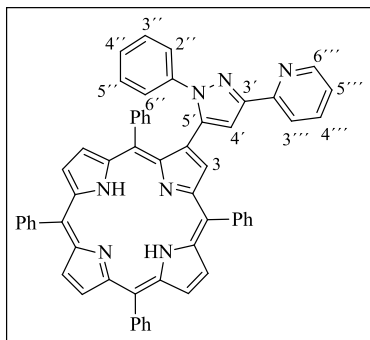


RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,87 (2H, AB, $J = 4,9$ Hz, H- β), 8,82-8,78 (2H, m, H- β), 8,76 (1H, AB, $J = 4,9$ Hz, H- β), 8,70 (1H, s, H-3), 8,67 (1H, AB, $J = 4,9$ Hz, H- β), 8,23-8,18 (4H, m, H-*o*-Ph), 8,06 (2H, d, $J = 6,9$ Hz, H-*o*-Ph), 7,87 (2H, d, $J = 6,9$ Hz, H-*o*-Ph), 7,80-7,61 (11H, m, H-*m,p*-Ph e H-2'',6''), 7,37-7,29 (7H, m, H-Ph, H-2'',6'' e H-3'',5''), 6,92-6,86 (3H, m, H-3'',5'' e H-4'), 6,45 (1H, s, H-4'), 2,44 (3H, s, CH_3), -2,66 (2H, s, NH) ppm. **RMN de ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 151,4, 142,03, 141,95, 141,7, 140,4, 140,1, 137,4, 134,7, 134,6, 134,5, 134,0-130,8 (C- β), 130,6, 129,2, 129,1, 128,3, 128,0, 127,81, 127,76, 126,8, 126,7, 126,6, 126,1, 125,9, 125,8, 123,4, 120,9, 120,5, 120,2, 108,3, 21,4 (CH_3) ppm. **UV-vis** (CHCl_3): $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 423,0 (5,41), 520,0 (4,12), 555,0 (3,67), 594,0 (3,57), 650,0 (3,43) nm. **MS** (MALDI): m/z 847,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HRMS-ESI(+)**: m/z calculado para $\text{C}_{60}\text{H}_{43}\text{N}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 847,3544, obtido 847,3553.

2-(1-Fenil-3-(4-metoxifenil)-1*H*-pirazol-5-il)-5,10,15,20-tetrafenilporfirina, 94d.



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,87 (2H, AB, $J = 4,9$ Hz, H- β), 8,81-8,79 (2H, m, H- β), 8,77 (1H, AB, $J = 4,9$ Hz, H- β), 8,69 (1H, s, H-3), 8,67 (1H, AB, $J = 4,9$ Hz, H- β), 8,23-8,18 (4H, m, H-*o*-Ph), 8,05 (2H, d, $J = 6,9$ Hz, H-*o*-Ph), 7,94 (2H, d, $J = 8,9$ Hz, H-2'',6''), 7,88 (2H, d, $J = 6,9$ Hz, H-*o*-Ph), 7,79-7,63 (9H, m, H-*m,p*-Ph), 7,37-7,30 (5H, m, H-Ph e H-2'',6''), 7,01 (2H, d, $J = 8,9$ Hz, H-3'',5''), 6,95-6,88 (3H, m, H-3'',5'' e H-4'), 6,44 (1H, s, H-4'), 3,91 (3H, s, OCH_3), -2,66 (2H, s, NH) ppm. **RMN de ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3): δ 151,7, 142,8, 142,2, 141,4, 140,2, 139,3, 138,4, 138,19, 138,15, 132,7-131,4 (C- β), 129,4, 129,1, 128,80, 128,7, 128,6, 128,5, 128,4, 127,4, 126,7, 125,6, 122,3, 119,7, 108,7, 56,1 (OCH_3) ppm. **UV-vis** (CHCl_3): $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 421,0 (5,37), 519,0 (4,07), 555,0 (3,43), 595,0 (3,21), 649,0 (3,07) nm. **MS** (MALDI): m/z 863,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HRMS-ESI(+)**: m/z calculado para $\text{C}_{60}\text{H}_{43}\text{N}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 863,3498, obtido 863,3523.

2-(1-Fenil-3-(2-piridil)-1H-pirazol-5-il)-5,10,15,20-tetrafenilporfirina, 94e.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,89 e 8,87 (2H, AB, $J = 5,0$ Hz, H- β), 8,82-8,78 (3H, m, H- β), 8,74 (1H, AB, $J = 4,9$ Hz, H- β), 8,71 (1H, ddd, $J = 1,7$ e $4,9$ Hz, H-6''), 8,62 (1H, AB, $J = 4,9$ Hz, H- β), 8,23-8,17 (4H, m, H-*o*-Ph), 8,11 (2H, d, $J = 7,0$ Hz, H-*o*-Ph), 7,87 (2H, d, $J = 7,9$ Hz, H-3''), 7,82-7,67 (12H, m, H-*o,m,p*-Ph e H-4''), 7,36-7,26 (6H, m, H-Ph, H-2'',6'' e H-5''), 6,87-6,82 (3H, m, H-3'',5'' e H-4'), 6,96 (1H, s, H-4'), 6,88-6,82 (3H, m, H-3'',5'' e H-4'), -2,65 (2H, s, NH) ppm. **RMN de ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3): δ 152,2, 151,4, 149,3, 142,0, 141,9, 141,7, 140,5, 140,3, 139,7, 136,5, 134,7, 134,6, 134,5, 132,6-139,7 (C- β), 128,2, 127,8, 127,8, 127,7, 126,8, 126,7, 126,2, 126,0, 123,2, 122,4, 121,0, 120,5, 120,4, 120,3, 120,2, 109,8 ppm. **UV-vis** (CHCl_3): $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 423,0 (5,53), 520,0 (4,25), 554,0 (3,81), 594,0 (3,72), 650,0 (3,60) nm. **MS** (MALDI): m/z 834,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HRMS-ESI(+)**: m/z calculado para $\text{C}_{58}\text{H}_{40}\text{N}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 834,3340, obtido 843,3336.

CAPÍTULO 5

- Estudos de reconhecimento molecular de cátions metálicos por novos derivados porfirínicos -

5. Estudos de reconhecimento molecular de cátions metálicos por novos derivados porfirínicos

5.1. Preâmbulo

Uma das áreas que tem gerado um grande interesse por parte da comunidade científica está relacionada com o desenvolvimento de novas moléculas orgânicas (muitas vezes denominadas de quimiossensores) capazes de detetar diversos tipos de analitos.

Este capítulo teve como principal objetivo testar a capacidade de alguns dos compostos preparados no capítulo 4, nomeadamente os derivados **91**, **92**, **93**, **94** e **105** (ver Figura 59), atuarem como quimiossensores no reconhecimento molecular de alguns cátions metálicos, tais como Zn^{2+} , Cu^{2+} , Hg^{2+} , Cd^{2+} e Ag^+ .

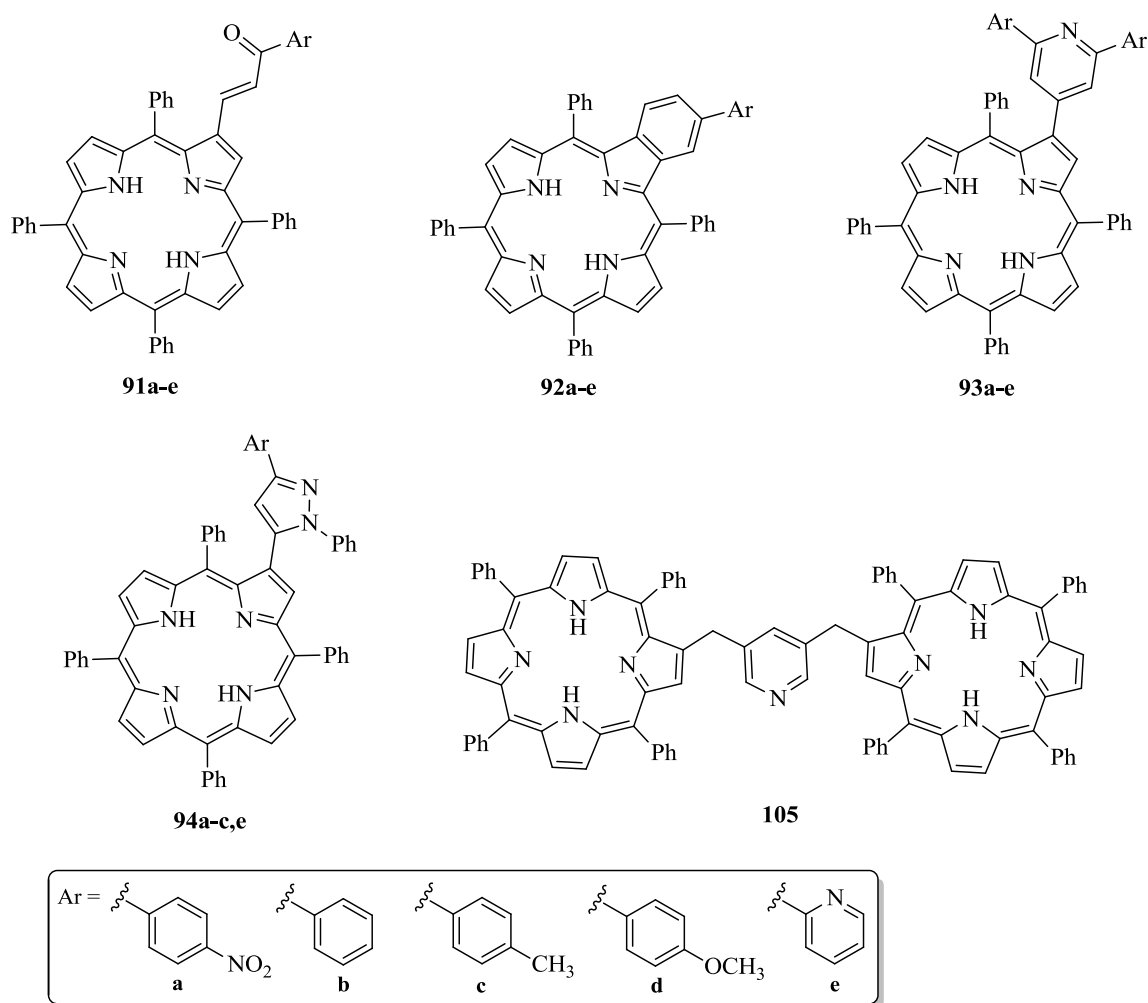


Figura 59. Estruturas dos compostos preparados e estudados como quimiossensores.

Os estudos envolveram, numa primeira fase, a caracterização fotofísica dos ligandos em solução e no estado sólido, a que se seguiu a realização de titulações espectrofotométricas e espectrofluorimétricas na presença dos diferentes catiões metálicos para avaliar a resposta dos vários ligandos aos diversos catiões metálicos.

Foram ainda realizados estudos com os ligandos imobilizados em suportes sólidos, nomeadamente em filmes de poli(metacrilato de metilo) (PMMA), tendo-se recorrido à espectrometria de massa para estudar o comportamento dos ligandos mais promissores como quimiossensores em fase gasosa.

Este trabalho foi realizado no grupo BIOSCOPE no Departamento de Química-Física da Faculdade de Ciências de Ourense da Universidade de Vigo, ao abrigo de uma colaboração desenvolvida com este grupo e sob a supervisão do Professor Carlos Lodeiro Espiño.

5.2. Introdução

5.2.1. Quimiossensor: considerações gerais

O termo sensor é bastante vasto e é aplicado a um elevado número de dispositivos. Assim, considera-se sensor qualquer dispositivo que tem a capacidade de alterar o seu comportamento como resposta a um estímulo; entendendo-se por estímulo a quantidade, propriedade ou condição que é detetada e convertida, direta ou indiretamente, num sinal mensurável. Os sensores podem ser classificados de acordo com vários parâmetros, como sejam, as suas características técnicas, material que os constituem, meios de deteção utilizados, mecanismos de conversão empregues, sinal que medem, e ainda a área de aplicação. Atualmente, no nosso dia-a-dia estamos rodeados por um considerável número de sensores como sejam os sensores de movimento, de incêndio, termómetros ou microfones.³¹³

Neste trabalho, o estudo será restringido à possibilidade dos compostos sintetizados atuarem como sensores químicos, ou seja, como dispositivos que transformam informação química em sinais analíticos (por exemplo RMN, UV-vis, fluorescência, eletroquímica, etc.). O termo quimiossensor foi definido como uma molécula de origem abiótica, que tem a capacidade de interagir seletivamente com o analito com a concomitante alteração de uma ou mais das suas propriedades, como seja os potenciais redox, propriedades óticas (como absorção e fluorescência), entre outros. O requisito essencial de um quimiossensor é que a interação com o analito seja reversível. Os quimiossensores mais interessantes são os que se ligam ao analito através de interações não covalentes, podendo ser designados por quimiossensores supramoleculares.³¹⁴

Para que um quimiossensor possa ser considerado como tal, deve obedecer a uma série de critérios, nomeadamente ser estável, disponível, apresentar afinidade para o analito, ser seletivo, detetar a presença do analito rapidamente, possuir um desvio de Stokes elevado ($\Delta\lambda = \lambda_{em} - \lambda_{exc} > 50$ nm) e transdução de sinal. O quimiossensor deve ainda evitar interferências no sinal produzidas por fatores inerentes ao ambiente que o rodeia, como seja o pH, polaridade do solvente ou a temperatura.^{314b,315}

Dependendo do tipo de resposta que os quimiossensores concedem na presença de um determinado analito, estes podem ser classificados como:³¹⁶

Sensores piezoelétricos: a interação seletiva com o analito alvo induz uma alteração de massa que pode ser detetada por dispositivos específicos, como por exemplo, microbalança de cristal de quartzo;

Sensores químico-mecânicos: este tipo de sensor inclui materiais que podem produzir movimentos significativos e reversíveis, quando expostos a estímulos químicos;

Sensores eletroquímicos: exibem variações na condutividade elétrica e/ou no potencial do sistema químico devido à interação com o analito. Estas alterações podem ser detetadas, por exemplo, por voltametria cíclica;

Sensores colorimétricos: baseiam-se em alterações na absorção de luz (intensidade e/ou comprimento de onda) que o ligando sofre após interação com o analito e, que podem ser detetadas por espectrofotometria de UV-vis.

Sensores de fluorescência: são baseados em alterações como a intensidade de fluorescência, comprimento de onda onde se situam as bandas de fluorescência ou tempos de vida e, podem ser detetadas utilizando técnicas como a espectrofluorimetria.

Esta dissertação, irá focar-se apenas nos quimiossensores do tipo colorimétricos e de fluorescência. Estas são áreas de investigação amplamente desenvolvidas que têm como objetivo a obtenção de moléculas com a capacidade de interagir com os analitos originando alterações à vista desarmada, como acontece no caso dos sensores colorimétricos. Este tipo de sensores permite assim, a preparação de dispositivos que indiquem a presença/ausência de determinado analito de uma forma simples e acessível. Por outro lado, sensores fluorescentes despertam elevado interesse e conheceram uma rápida expansão devido à elevada sensibilidade inerente à técnica de fluorescência.

O desenvolvimento e utilização de quimiossensores do tipo fluoróforo que emitem acima dos 600 nm é particularmente interessante, devido ao facto destes minimizarem os danos provocados pela luz nos tecidos, serem pouco afetados por interferências em

consequência da radiação de fundo, apresentarem maior penetração e menor dispersão em amostras ópticamente difusas.³¹⁷

Os quimiossensores interagem com analitos através de uma combinação de interações electrostáticas, pontes de hidrogénio e interações de van der Waals. Durante o processo de reconhecimento de um analito por parte do quimiossensor são observados dois fenómenos: o reconhecimento molecular e a transdução do sinal. Devido a este facto, a arquitetura dos ligandos é bastante relevante podendo os quimiossensores ser classificados como de 1ª ou 2ª geração. Os quimiossensores de 1ª geração são constituídos por dois componentes, o cromóforo e/ou fluoróforo e um ionóforo. O cromóforo e/ou fluoróforo atua como a unidade sinalizadora, cujas propriedades devem alterar com a coordenação do analito e converte o reconhecimento deste num sinal ótico. O ionóforo é o responsável pela interação com o analito, o recetor, que no caso dos quimiossensores de 1ª geração se encontra estruturalmente integrado na unidade sinalizadora, daí estes serem designados por quimiossensores integrados. Os quimiossensores de 2ª geração, caracterizam-se por possuir uma unidade extra, um espaçador. Este une a unidade cromófora/fluorófora com a unidade recetora e pode alterar a geometria do sistema e modelar a interação eletrónica entre estas duas unidades (Figura 60).³¹⁸

a) 1ª Geração

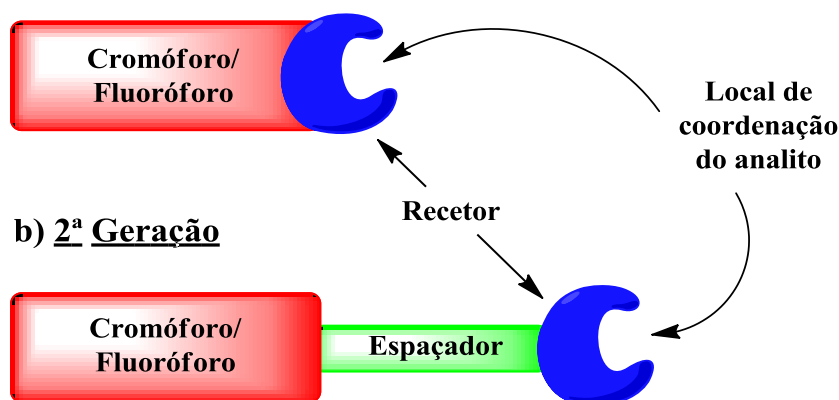


Figura 60. Representação esquemática de um quimiossensor de 1ª (a) e 2ª (b) geração.

Existem vários mecanismos responsáveis pela emissão de um sinal por parte de um cromóforo ou fluoróforo ao efetuar o reconhecimento molecular de um determinado

analito. No entanto, no caso dos quimiossensores fluorescentes alguns destes mecanismos não são ainda bem compreendidos.

Em sensores do tipo colorimétrico, o aumento ou diminuição da densidade eletrônica na unidade cromófora induz um desvio batocrômico ou hipsocrômico, ou uma alteração de cor a nível macroscópico (Figura 61). Estas alterações a nível espectral e/ou visual são mais eficientes quando a substância a analisar se encontra carregada (ânion ou cátion), do que no caso de a interação ocorrer com moléculas neutras. Assim, os sensores cromogénicos são maioritariamente aplicados na deteção de espécies carregadas.³¹⁹

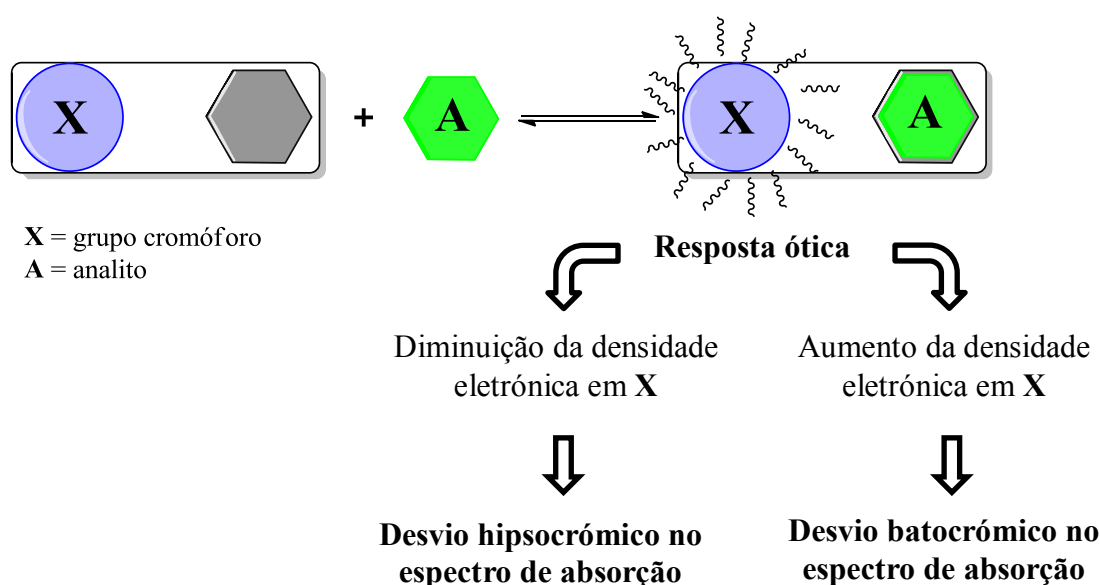


Figura 61. Representação esquemática de um quimiossensor ótico seletivo para um dado analito.

Estes efeitos observados no espectro de absorção resultam em geral de alterações estruturais devido a fenómenos como transferência de protão, transferência de carga e isomerização.^{314b}

No caso de um fluoróforo, este sinaliza a coordenação a um analito específico pelo aumento ou diminuição da emissão. Estes dois fenómenos são conhecidos por CHEF (do Inglês: *Chelation Enhanced Fluorescence Effect*) e CHEQ (do Inglês: *Chelation Enhancement Quenching Effect*), respetivamente, e ambos os efeitos podem ser acompanhados por desvios hipsocrómicos ou batocrómicos.³²⁰

A fluorescência é muito mais sensível a subtis alterações na geometria e estrutura eletrónica, quando comparada com a absorção. Assim, os dois efeitos atrás descritos

(CHEF e CHEQ) são controlados por vários mecanismos passíveis de suceder com a coordenação do analito ao ligando. Além dos mecanismos de ordem estrutural que podem ocorrer em quimiossensores cromóforos, intervêm mecanismos como transferência de eletrão foto-induzida (PET, do Inglês: *Photoinduced Electron Tranfer*), transferência de carga foto-induzida (PCT, do Inglês: *Photoinduced Charge Tranfer*), transferência de protão foto-induzida (PPT, do Inglês: *Photoinduced Proton Tranfer*), transferência de energia de ressonância de fluorescência (FRET, do Inglês: *Fluorescence Ressonance Energy Transfer*), efeito de metal paramagnético, formação de excímeros e interações ligando-analito irreversíveis.^{315b,316,320,321}

A espectrofotometria e a espectrofluorimetria são técnicas relativamente simples, não destrutivas, versáteis, que permitem medições rápidas a baixo custo e são adequadas para análises de soluções com multicomponentes. A espectrofluorimetria é muitas vezes preferida em detrimento da espectrofotometria, em função da sua elevada sensibilidade. Enquanto as medidas de absorção podem determinar concentrações até $\approx 0,1 \mu\text{M}$, a fluorescência é capaz de medir eficientemente concentrações um milhão de vezes menor.^{321a,322}

A utilização de espectrofotometria e espectrofluorimetria apresentam-se pois como poderosas ferramentas alternativas a outros métodos como espectrometria de absorção atómica, eléctrodos seletivos de iões, fotometria de chama, espectrometria de massa, cromatografia líquida de alta precisão (HPLC) ou voltametria cíclica, que se apresentam como técnicas que exigem procedimentos para a preparação de amostras demorados e o recurso a instrumentação sofisticada e muitas vezes dispendiosos.^{318,323,324}

5.2.2. Quimiossensores baseados em macrociclos porfirínicos

Como já foi referido, o interior do macrociclo porfirínico, caracterizado por possuir quatro nitrogénios, é considerado um excelente local de coordenação para catiões metálicos.³²⁵ Além disso, a grande versatilidade da química de porfirinas, permite a introdução de grupos funcionais em diferentes posições do macrociclo que podem atuar como locais de coordenação.³²⁶ Aliada às suas propriedades de coordenação, os macrociclos porfirínicos possuem ainda propriedades fotofísicas únicas, que os tornam

candidatos ideais para serem utilizados como quimiossensores. De entre essas propriedades destacam-se: i) a estabilidade química, ii) elevada foto-estabilidade, iii) elevados coeficientes de absorção na região do visível, iv) emissão de fluorescência moldável, v) bons rendimentos quânticos de fluorescência, vi) comprimentos de onda de excitação superiores a 400 nm e emissão superiores a 600 nm e vii) elevados desvios de Stokes.³²⁷

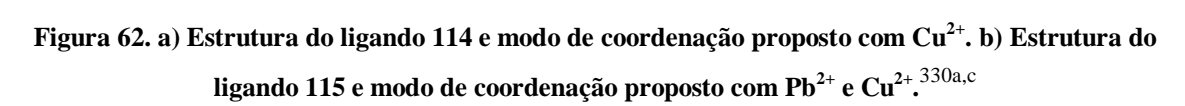
Como já foi mencionado na introdução, todos estes fatores contribuíram para que nos últimos anos, um conjunto de trabalhos tenham abordado a utilização de macrociclos porfirínicos como sensores colorimétricos e/ou fluorescentes.⁸¹

Foram testados como sensores de cátions metálicos, macrociclos porfirínicos obtidos diretamente da condensação do pirrol com o respetivo aldeído, como a TPP ou a 5,10,15,20-tetraquis(4-metoxifenil)porfirina. Apesar de terem sido usadas abordagens diferentes, a TPP imobilizada numa membrana e o derivado com grupos metoxilo em solução, mostraram-se seletivos para os cátions Hg^{2+} e Ag^+ , respetivamente.³²⁸ Em ambos os casos, verificou-se uma acentuada diminuição da emissão e os autores propõem que a coordenação ocorre no interior do macrociclo porfirínico.

No caso da 5,10,15,20-tetraquis(4-carboxifenil)porfirina, foi usada uma abordagem diferente, que visou a imobilização deste derivado porfirínico com grupos carboxílicos em sílica. Esta metodologia usou o processo sol-gel para a preparação de um monólito de sílica, permitindo assim que fosse possível traçar o espectro de absorção do material. Este mostrou ser capaz de diferenciar os cátions metálicos Cu^{2+} , Zn^{2+} , Pb^{2+} e Ni^{2+} .³²⁹

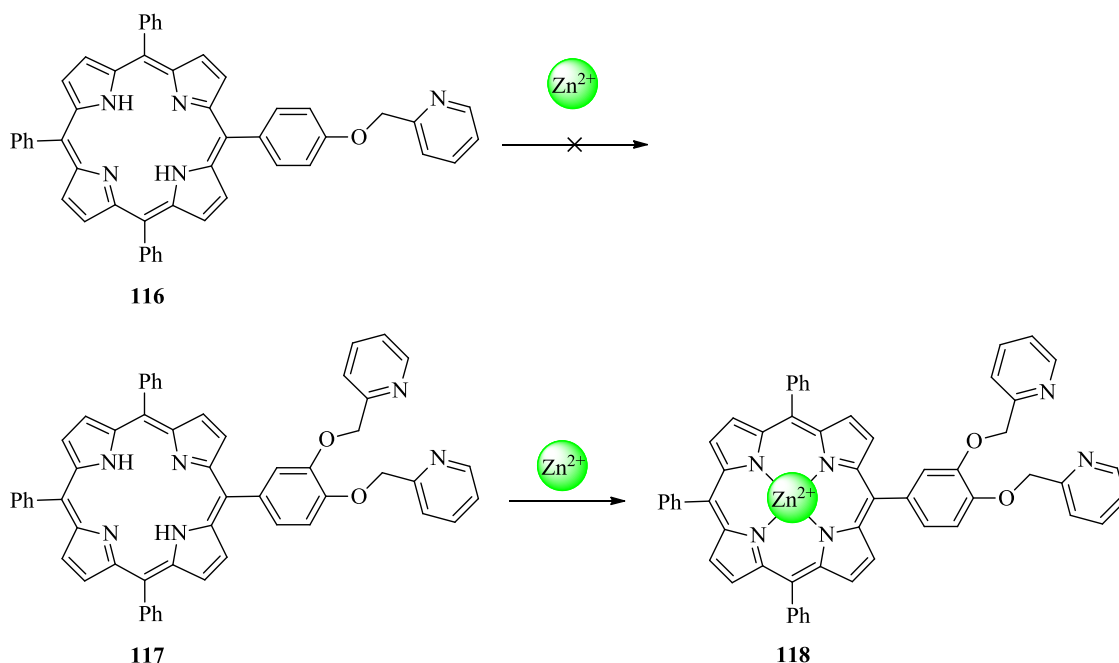
No entanto, a maioria dos macrociclos porfirínicos testados no reconhecimento molecular de cátions sofreu derivatizações nas posições *meso* do anel. As funcionalizações mais relevantes em derivados porfirínicos para uma aplicação como sensores visam a introdução de núcleos com capacidade de coordenar cátions metálicos como é o caso de piridina, 2,2'-bipiridina, terpiridina ou quinolina.^{326b,330,331}

Em 2007, Weng *et al.*^{330a} publicaram a utilização da porfirina **114** (Figura 62, a) com quatro grupos *N,N*-di(piridin-2-il)amina como sensor fluorescente do tipo “On-Off” seletivo para o cátion metálico Cu^{2+} . Como este ligando interage com o Cu^{2+} com uma estequiometria de 1:2 (ligando:metal), os autores propõem a formação de uma estrutura polimérica com coordenação de um átomo de Cu^{2+} a dois núcleos *N,N*-di(piridin-2-il)amina de dois macrociclos porfirínicos diferentes (Figura 62, A).^{330a}



Li e colaboradores, seguindo uma estratégia semelhante, descreveram a síntese de dois derivados porfirínicos, **116** e **117**, com grupos 2-(oximetil)piridina. Um dos derivados, possui apenas um destes grupos na posição *para* de um dos anéis fenilo e o outro derivado duas unidades nas posições *para* e *meta* (Esquema 62). Ao testar estes compostos como

sensores para uma série de cátions, os autores observaram que apenas o derivado com dois substituintes mostrou capacidade sensorial, nomeadamente para o cátion metálico Zn^{2+} . Este apresentou um comportamento típico de um sensor fluorescente ratiométrico e com base no espectro de absorção, os autores propuseram como local de coordenação do cátion metálico o interior do macrociclo.^{330b}



Esquema 62. Estudos de coordenação dos ligandos 116 e 117 com Zn^{2+} .

Os derivados porfirínicos **119** com um grupo 2,2'-bipiridina e **120** com um núcleo terpiridina, ambos com um grupo amida como espaçador entre estes e o anel porfirínico, foram descritos como quimiossensores para Cu^{2+} e Cd^{2+} , respetivamente (Figura 63).^{331a,b} A capacidade sensorial destes dois ligandos foi testada para uma série de cátions mono-, di- e trivalentes, mostrando-se o ligando **119** seletivo para o cátion Cu^{2+} , com uma diminuição na intensidade da emissão de fluorescência. Os autores verificaram que esta interação é apenas afetada de uma forma ligeira, na presença de cátions interferentes como Fe^{3+} e Hg^{2+} .^{331a} Por outro lado, o ligando **120** responde à presença de Cd^{2+} com um aumento na intensidade de emissão de fluorescência do complexo, quando comparado com o ligando livre.^{331b}

Com base nos espectros de absorção, que não sofrem alterações na zona correspondente às bandas Q, em ambos os casos, os autores propõem como local de coordenação os núcleos bipyridina e terpiridina (ver Figura 63).

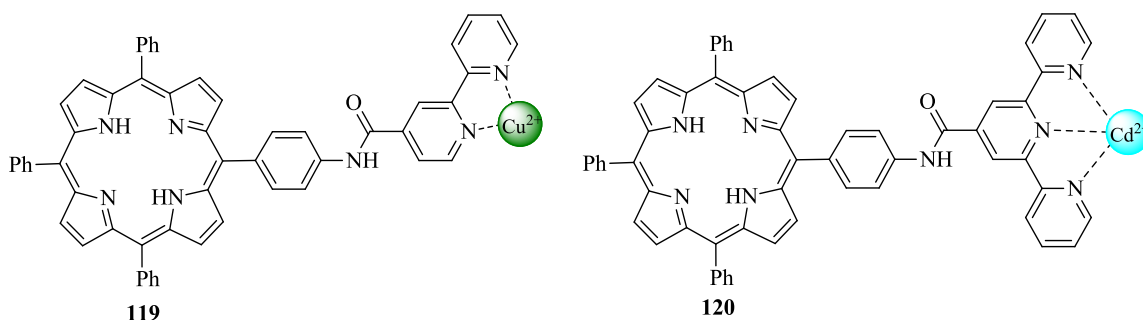
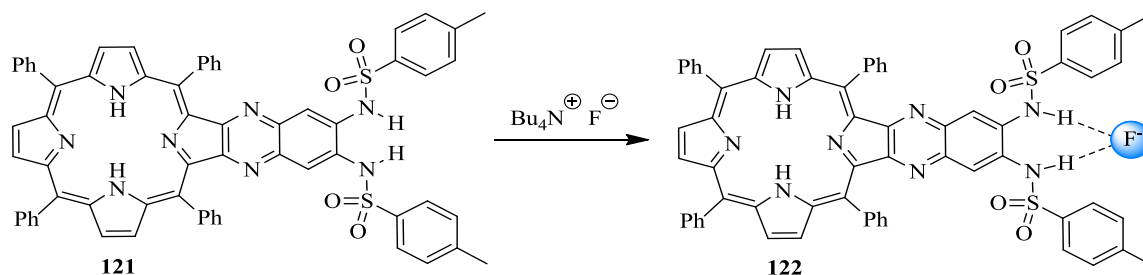


Figura 63. Estrutura dos ligandos **119** e **120** e modo de coordenação proposto na presença de Cu^{2+} e Cd^{2+} .

Em 2009, Han *et al.*^{331c} descreveu um derivado semelhante aos compostos **119** e **120**, mas com um núcleo quinolina ligado ao anel porfirínico, usando como espaçador um grupo éster. Este demonstrou capacidade sensorial para o reconhecimento molecular de Hg^{2+} através de um comportamento característico de um quimiossensor ratiométrico. Assim, na fluorescência foi observado uma diminuição na emissão de fluorescência a 646 nm e o aumento da emissão a 603 nm; no espectro final do complexo formado, estas duas bandas aparecem na proporção 1:1. Já no que respeita ao espectro de absorção, apenas se observou um desvio batocrómico de 20 nm de uma banda que surge a 238 nm no espectro do ligando livre.

Vários derivados pirrólicos como porfirinas *N*-confusas, safirinas, hexafirinas, corróis e calix[4]pirróis têm sido estudados como sensores de aniões.³³² No entanto poucos são os trabalhos que envolvem a utilização de porfirinas.^{327c}

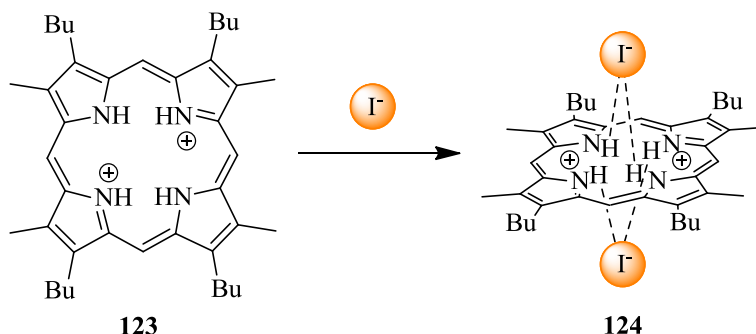
Uma das primeiras descrições da utilização de porfirinas como sensores de aniões foi realizada por Starnes e colaboradores.³³³ Estes autores, sintetizaram a porfirina **121** derivatizada com dois grupos sulfonamida capazes de coordenar aniões por pontes de hidrogénio (Esquema 63). O ligando **121** mostrou uma elevada seletividade para o ião fluoreto e a coordenação tem lugar através de pontes de hidrogénio ($-\text{NH}\cdots\text{F}^-$), originando o complexo **122**.³³³



Esquema 63. Formação do complexo 122 por coordenação do derivado 121 com fluoreto.

Sabendo que os dois nitrogénios do tipo imina presentes no interior do macrociclo porfirínico têm a capacidade de aceitar dois prótons e formar espécies dicatiónicas, alguns autores analisaram a capacidade destas espécies interagirem com aniões.³³⁴

Assim, Zhang *et al.*^{334a} demonstraram que a espécie protonada (H_2TPP)²⁺ apresenta seletividade para o anião cloreto. Mais recentemente, o derivado porfirínico diprotonado **123** demonstrou ser seletivo para o ião iodeto em detrimento dos aniões cloreto e brometo. Este derivado porfirínico provou interagir com o iodeto na estequiometria de 1:2 (ligando:anião) formando o complexo **124** (Esquema 64).



Esquema 64. Representação esquemática da formação do complexo 124 por complexação do derivado 123 com dois aniões iodeto.

Uma outra estratégia usada na deteção de aniões envolvendo macrociclos porfirínicos como sensores, implica a utilização de complexos porfirínicos com iões metálicos, como cobalto(II) e zinco(II), devido à elevada afinidade de coordenação do centro metálico com os analitos.^{322a,335}

Como já foi referido, este tipo de estratégia tem sido também aplicado na deteção de moléculas neutras como a nicotina, a cafeína ou 4,4'-bipiridina.³³⁶

5.3. Caracterização fotofísica dos ligandos em estudo

A caracterização fotofísica dos compostos **91a-e**, **92a-e**, **93a-e**, **94a-c,e** e **105** preparados neste trabalho, consistiu no registo dos espectros de absorção, emissão e excitação em solução, assim como do espectro de emissão de cada um dos compostos atrás referidos no estado sólido. Estas medições foram realizadas a partir de soluções com concentração de $2,5 \times 10^{-6}$ M em clorofórmio, com a exceção do composto **105** cuja concentração foi de $1,0 \times 10^{-6}$ M. Os espectros de emissão dos compostos no estado sólido foram obtidos através do acoplamento de uma sonda de fibra ótica de duplo feixe ao espectrofluorímetro. Todas as medições foram realizadas a uma temperatura de 298 K. Foram ainda determinados os rendimentos quânticos de fluorescência, Φ_{Flu} , de cada um dos compostos em estudo.

Começou-se por analisar a série **91**, apresentando-se na Figura 64 os espectros de absorção, emissão e excitação em solução, assim como o espectro de emissão no estado sólido do composto **91c**, como exemplo para esta série. Os parâmetros fotofísicos dos compostos encontram-se compilados na Tabela 15.

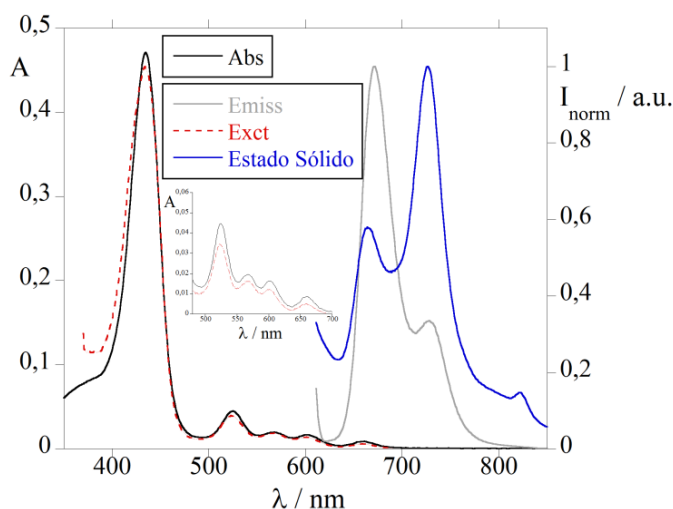


Figura 64. Espectros de absorção, emissão e excitação do composto **91c** em CHCl_3 , $[\text{91c}] = 2,5 \times 10^{-6}$ M, $\lambda_{\text{exc}} = 601$ nm e $\lambda_{\text{emiss}} = 729$ nm) e emissão no estado sólido a 298 K.

Os espectros de absorção destes compostos em clorofórmio caracterizam-se por uma banda Soret de forte intensidade a ≈ 435 nm, seguida de quatro bandas Q bem definidas, com intensidades decrescentes entre 524 nm e 663 nm. Este tipo de perfil é designado de

tipo “etio”. A banda Soret é característica de transições $S_0 \rightarrow S_2$, enquanto as bandas Q ficam a dever-se a transições do tipo $S_0 \rightarrow S_1$. O facto da banda Soret ser larga, pode ficar a dever-se a transições $n-\pi^*$, devido à presença de dois pares de eletrões não-ligantes no oxigénio do grupo carbonilo do núcleo de calcona.

Os espectros de emissão destes compostos apresentam duas bandas centradas a ≈ 673 nm e 729 nm, típicas de macrociclos porfirínicos. De entre as duas bandas de emissão apresentadas, observa-se que a banda de maior intensidade é a que surge perto dos 670 nm e que o $\lambda_{\text{máx}}$ de emissão se encontra em torno dos 730 nm. A correspondência perfeita entre os espectros de absorção e excitação obtida demonstra, claramente, a ausência de impurezas emissivas nas soluções dos derivados porfirina-calcona **91a-e**.

Tabela 15. Parâmetros fotofísicos dos compostos 91a-e em CHCl_3 e no estado sólido a 298 K.

Composto	Abs / nm	ϵ (log ϵ)	Emiss. / nm	$\Delta\lambda$ / nm	Φ_{Flu}	Emissão (sólido) / nm
91a	435	111886 (5,05)	676, 728	65	0,02	679, 766, 821
	527	11769 (4,07)				
	571	4144 (3,62)				
	602	4036 (3,61)				
	663	1983 (3,30)				
91b	433	196269 (5,29)	669, 728	69	0,02	681, 741, 821
	524	17290 (4,24)				
	562	6870 (3,84)				
	599	6021 (3,78)				
	659	3337 (3,52)				
91c	435	166367 (5,22)	671, 728	67	0,02	664, 727, 823
	525	16692 (4,22)				
	568	6909 (3,84)				
	601	5858 (3,78)				
	661	2873 (3,52)				
91d	434	158626 (5,20)	671, 727	67	0,03	684, 735, 821
	525	15555 (4,19)				
	567	6823 (3,83)				
	601	5443 (3,74)				
	660	2845 (3,45)				
91e	438	111045 (5,05)	673, 731	69	0,03	697, 751, 822
	526	14035 (4,15)				
	573	6748 (3,83)				
	603	5457 (3,74)				
	662	2777 (3,44)				

Os espectros de emissão dos compostos **91** no seu estado sólido, mostram a presença de duas bandas com intensidades relativamente elevadas entre 664 nm e 766 nm, sendo a mais intensa aquela que surge a maior comprimento de onda ($\lambda = 727$ nm), ao contrário do que

foi observado para os mesmos compostos em solução. É ainda possível observar a presença de uma banda de intensidade de emissão menor a ≈ 820 nm (Figura 64).

Devido à presença de uma banda de absorção bem definida, a cerca dos 660 nm, estes compostos apresentam valores de desvios de Stokes que variam entre 65 e 69 nm.

Analogamente, o espectro de absorção dos compostos do tipo benzoporfirina **92** são dominados pela banda Soret com $\lambda_{\text{máx}}$ a ≈ 427 nm (Tabela 16 e ver Figura 65 para o ligando **92b**), sofrendo um desvio hipsocrômico de ≈ 6 nm relativamente à banda Soret dos respectivos derivados do tipo porfirina-calcona **91**. A grande diferença no espectro de absorção dos compostos **92**, relativamente aos obtidos para o espectros dos derivados **91**, encontra-se no número das bandas Q. As benzoporfirinas **92a-e**, apresentam duas bandas bem definidas a ≈ 520 nm e ≈ 595 nm. Os espectros de absorção deste tipo de derivados apresentam ainda dois ombros (“shoulder band”) a cerca dos 560 nm e 650 nm. Esta diferença no perfil das bandas Q pode estar relacionada com a expansão do sistema π deslocalizado do macrociclo, devido ao anel benzénico fundido.

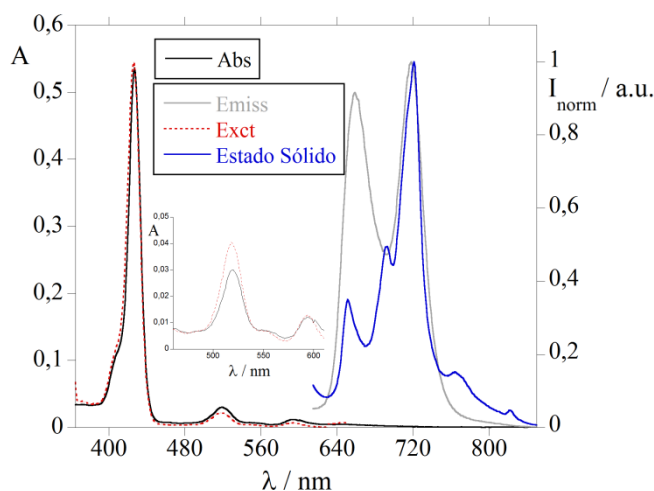


Figura 65. Espectros de absorção, emissão e excitação do composto **92b** em CHCl_3 ($[\text{92b}] = 2,5 \times 10^{-6}$ M, $\lambda_{\text{exc}} = 595$ nm e $\lambda_{\text{emiss}} = 719$ nm) e emissão no estado sólido a 298 K.

Os espectros de emissão destes compostos **92** são caracterizados pela presença de duas bandas com intensidades semelhantes centradas a cerca dos 660 nm e 720 nm. Mais uma vez, a pureza dos compostos em estudo foi confirmada pelo espectro de excitação, que coincide na perfeição com o respetivo espectro de absorção. As benzoporfirinas **92a-e** apresentam um desvio de Stokes ($\Delta\lambda$) de cerca de 125 nm. Este valor é bem superior ao

apresentado pelos compostos **91a-e**, devido ao facto destes últimos, ao contrário das benzoporfirinas **92a-e**, apresentarem uma banda de absorção bem definida a $\lambda \approx 660$ nm.

Tabela 16. Parâmetros fotofísicos dos compostos **92a-e** em CHCl_3 e no estado sólido a 298 K.

Composto	Abs / nm	ϵ (log ϵ)	Emiss. / nm	$\Delta\lambda$ / nm	Φ_{Flu}	Emissão (sólido) / nm
92a	431	176392 (5,24)	662, 720	125	0,02	655, 695, 724, 821
	522	16683 (4,22)				
	595	5805 (3,76)				
92b	427	186769 (5,27)	659, 718	124	0,02	651, 693, 721, 764, 821
	519	9736 (3,99)				
	594	3361 (3,53)				
92c	427	190813 (5,28)	658, 718	125	0,02	651, 693, 721, 822
	519	22299 (4,35)				
	593	7704 (3,87)				
92d	427	288811 (5,46)	659, 719	125	0,02	652, 692, 721, 822
	519	20848 (4,32)				
	594	7108 (3,85)				
92e	428	321486 (5,51)	660, 718	124	0,02	653, 694, 722, 822
	520	19892 (4,30)				
	594	6787 (3,83)				

Os derivados do tipo porfirina-piridina **93a-e** apresentam espectros de absorção com um perfil idêntico ao dos derivados **91**, como exemplificado na Figura 66 para o derivado **93e**. Os máximos da banda Soret para esta série variam entre 421 nm e 424 nm, sofrendo um desvio hipsocrómico, que em alguns casos pode chegar aos 16 nm, relativamente à mesma banda dos derivados do tipo porfirina-calcona **91a-e**. Os comprimentos de onda das quatro bandas Q estão centrados entre 518 nm e 652 nm.

Os espectros de emissão destes compostos caracterizam-se por uma banda de emissão intensa a ≈ 660 nm, seguida de uma banda de menor intensidade (cerca de um terço) centrada entre 715 e 720 nm. Os espectros de excitação obtidos usando como λ_{emiss} o comprimento de onda da banda a ≈ 720 nm, mostram uma correspondência perfeita com os respetivos espectros de absorção, comprovando mais uma vez a pureza dos compostos.

Tal como o observado para a família dos derivados porfirina-calcona **91a-e**, também os compostos **93a-e** apresentam desvios de Stokes de ≈ 68 nm, pois apresentam bandas bem definidas a ≈ 650 -660 nm.

Estes derivados, também emitem luz no estado sólido e os espectros são caracterizados por duas bandas com intensidades relativas semelhantes, com máximos que variam entre 662 e 746 nm, sendo ainda possível observar uma banda com uma intensidade de emissão

bastante baixa a 822 nm. Todos os dados anteriormente descritos são apresentados na Tabela 17.

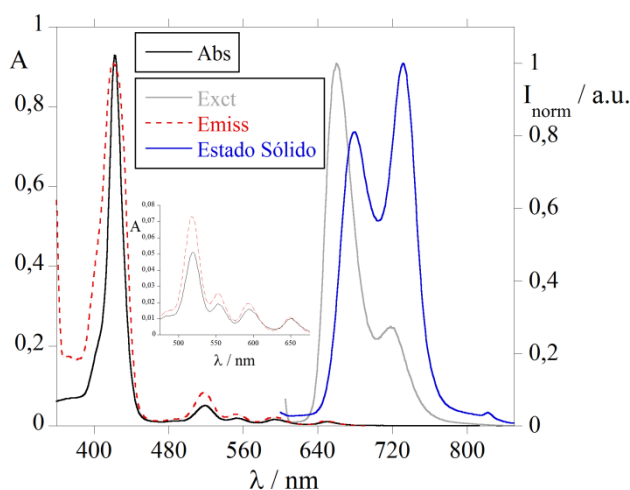


Figura 66. Espectros de absorção, emissão e excitação do composto 93e em CHCl_3 , $[\text{93e}] = 2,5 \times 10^{-6} \text{ M}$, $\lambda_{\text{exc}} = 594 \text{ nm}$ e $\lambda_{\text{emiss}} = 718 \text{ nm}$ e emissão no estado sólido a 298 K.

Tabela 17. Parâmetros fotofísicos dos compostos 93a-e em CHCl_3 e no estado sólido a 298 K.

Composto	Abs / nm	ϵ (log ϵ)	Emiss. / nm	$\Delta\lambda$ / nm	Φ_{Flu}	Emissão (sólido) / nm
93a	424	207072 (5,32)	660, 720	68	0,05	668, 710, 822
	520	11150 (4,05)				
	555	4042 (3,61)				
	595	3305 (3,52)				
	652	2497 (3,40)				
93b	422	211686 (5,33)	659, 718	69	0,04	662, 724, 822
	518	10435 (4,02)				
	553	3892 (3,59)				
	594	3145 (3,50)				
	649	2155 (3,33)				
93c	422	97825 (4,99)	659, 717	68	0,03	671, 725, 821
	518	19519 (4,29)				
	555	7300 (3,86)				
	593	5705 (3,76)				
	649	3813 (3,58)				
93d	421	239275 (5,38)	656, 715	67	0,04	690, 746, 822
	518	14107 (4,15)				
	552	5632 (3,75)				
	592	4385 (3,64)				
	6480	2816 (3,45)				
93e	422	270225 (5,43)	660, 718	68	0,04	680, 731, 822
	519	16388 (4,21)				
	553	5742 (3,76)				
	594	4739 (3,68)				
	650	2949 (3,47)				

Da análise dos parâmetros fotofísicos dos compostos **94a-c,e** observa-se que estes apresentam um espectro de absorção com um perfil idêntico aos derivados **91** e **93** com a banda Soret centrada a 423 nm, seguida de quatro bandas Q com máximos entre 519 nm e 652 nm (Figura 67).

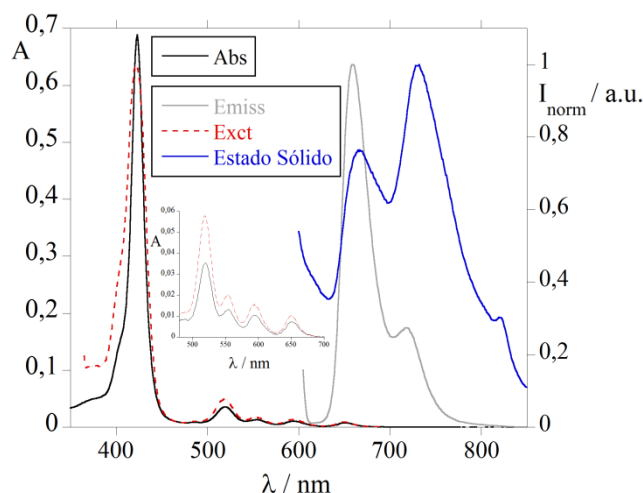


Figura 67. Espectros de absorção, emissão e excitação do composto **94c** em CHCl_3 , ($[\mathbf{94c}] = 2,5 \times 10^{-6} \text{ M}$, $\lambda_{\text{exc}} = 594 \text{ nm}$ e $\lambda_{\text{emiss}} = 719 \text{ nm}$) e emissão no estado sólido a 298 K.

O perfil dos espectros de emissão em solução e no estado sólido desta série de compostos **94**, é também semelhante ao já descrito para os derivados **91** e **93** (Tabela 18).

Tabela 18. Parâmetros fotofísicos dos compostos **94a-c,e** em CHCl_3 e no estado sólido a 298 K.

Composto	Abs / nm	ϵ (log ϵ)	Emiss. / nm	$\Delta\lambda$ / nm	Φ_{Flu}	Emissão (sólido) / nm
94a	423	251466 (5,40)	659, 720	69	0,02	669, 738, 821
	519	14209 (4,15)				
	554	4918 (3,69)				
	593	4128 (3,62)				
	652	3340 (3,52)				
94b	423	288207 (5,46)	658, 719	68	0,02	668, 731, 822
	519	15808 (4,20)				
	555	5831 (3,77)				
	594	5702 (3,76)				
	651	3449 (3,54)				
94c	423	258154 (5,41)	660, 719	69	0,02	667, 732, 819
	520	13110 (4,12)				
	555	4674 (3,67)				
	594	3721 (3,57)				
	650	2697 (3,43)				
94e	423	338213 (5,53)	660, 719	68	0,02	673, 731, 821
	520	17677 (4,25)				
	554	6527 (3,81)				
	594	5252 (3,72)				
	650	4004 (3,60)				

Para a caracterização fotofísica do dímero **105** foi necessário preparar uma solução mais diluída, $[105] = 1,0 \times 10^{-6}$ M, para que fosse respeitada a lei de Lambert-Beer, e isto em consequência deste composto possuir dois macrociclos porfirínicos ligados e por isso apresentar um valor de ϵ bastante elevado, relativamente aos restantes compostos estudados. O espectro de absorção apresenta a banda Soret com um máximo a 418 nm, seguida de quatro bandas Q a 516, 550, 592 e 647 nm (Figura 68).

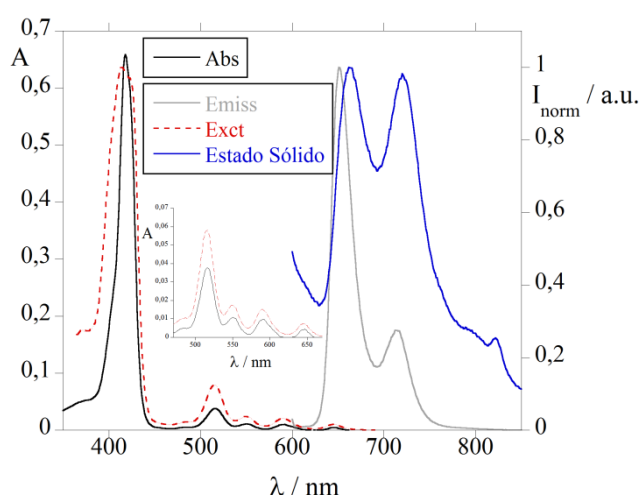


Figura 68. Espectros de absorção, emissão e excitação do composto **105** em CHCl_3 ($[105] = 1,0 \times 10^{-6}$ M, $\lambda_{\text{exc}} = 592$ nm e $\lambda_{\text{emiss}} = 716$ nm) e emissão no estado sólido a 298 K.

Já o espectro de emissão do composto **105** é constituído por duas bandas com $\lambda_{\text{máx}}$ de 651 nm e 719 nm, sendo a primeira a banda com maior intensidade de emissão. Este apresenta um desvio de Stokes de 72 nm e a sua pureza foi também comprovada com base no espectro de excitação que coincide com o espectro de absorção (ver *inset* Figura 68).

O espectro de emissão no estado sólido apresenta duas bandas sensivelmente com a mesma intensidade de emissão a 662 nm e 720 nm (Figura 68). Todos os valores dos parâmetros fotofísicos determinados estão apresentados na Tabela 19.

Tabela 19. Parâmetros fotofísicos do composto **105** em CHCl_3 e no estado sólido a 298 K.

Composto	Abs / nm	ϵ (log ϵ)	Emiss. / nm	$\Delta\lambda$ / nm	Φ_{Flu}	Emissão (sólido) / nm
105	418	361486 (5,56)	651, 719	72	0,03	662, 720, 822
	516	30712 (4,49)				
	550	10271 (4,01)				
	592	9111 (3,96)				
	647	5051 (3,70)				

Foi ainda determinado o rendimento quântico de fluorescência, Φ_{Flu} , de todos os compostos estudados. Este parâmetro foi calculado com recurso à utilização de um padrão fluorescente, cujo espectro de emissão surge na mesma zona do espectro de emissão dos compostos em estudo e é dado pela seguinte equação:³³⁷

$$\Phi_{flu} = \Phi_{st} \cdot \left(\frac{I \cdot \eta^2}{I_{st} \cdot \eta_{st}^2} \right)$$

Equação 2. Equação utilizada para o cálculo do rendimento quântico de fluorescência.

em que, Φ_{st} é o rendimento quântico do padrão, I e I_{st} são a área sob a curva dos espectros de emissão da amostra e do padrão, respetivamente, η o índice de refração do solvente em que se encontra a amostra e η_{st} o índice de refração do solvente em que se encontra o padrão.

Neste trabalho experimental, foi usado como padrão uma solução de violeta de cresol em metanol ($\Phi_{\text{Flu}} = 0,54$).³³⁸ Após a determinação dos valores de rendimento quântico de fluorescência pôde-se constatar que estes variam entre 0,02 e 0,05 (ver Tabela 15 a Tabela 19). De entre todos os compostos estudados, aquele que apresenta o valor de rendimento quântico de fluorescência mais elevado é o composto **93e**, derivado com núcleo terpiridina na posição 2 do macrociclo.

5.4 Titulações espectrofotométricas e espectrofluorimétricas com catiões metálicos

O desenvolvimento de quimiossensores para a deteção seletiva de iões de metais de transição tem despertado um elevado interesse junto da comunidade científica, devido aos sérios problemas ambientais e danos na saúde dos seres vivos que podem causar. As principais fontes destes iões metálicos são a indústria metalúrgica e outras que envolvam a utilização de metais como seja a indústria de tintas, eletrónica, baterias e drenagem de minas.³³⁹

Para além dos problemas ambientais que os catiões metálicos apresentam, muitos deles são relevantes em processos biológicos, reforçando a necessidade de encontrar soluções que permitam detetar a sua presença em concentrações baixas, de forma rápida, simples e pouco dispendiosa. Assim, como já foi referido, propusemo-nos a estudar a capacidade dos ligandos **91a-e**, **92a-e**, **93a-e**, **94a-c,e** e **105** atuarem como quimiossensores de vários catiões metálicos como Cu^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+} , Hg^{2+} e Ag^+ .

A capacidade sensorial dos macrociclos foi avaliada através de titulações espectrofotométricas e espectrofluorimétricas e os resultados serão apresentados e discutidos em função do catião metálico estudado.

5.4.1 Cobre(II)

O cobre é um metal amplamente distribuído na natureza, quer no seu estado elementar quer como componente de vários minerais. É um metal de utilização industrial em várias áreas, nomeadamente como condutores térmicos e elétricos, em processos industriais, como a galvanoplastia, e na agricultura.³⁴⁰ Devido ao seu extenso uso, o cobre tem-se tornado também um perigoso poluente com riscos significativos para os ecossistemas.^{339a,341}

Além da sua utilização industrial, o cobre, nomeadamente Cu(II) , é um metal essencial para a vida desempenhando um papel fundamental em diversos processos biológicos de plantas e animais, como na síntese do grupo *heme*.^{339b} O teor de cobre(II) de um adulto humano normal é de 50-120 mg, acumulando-se preferencialmente no fígado, no entanto, também pode ser detetado no cérebro, baço e rins. O desequilíbrio do ião de cobre(II) no

organismo humano pode ter graves consequência patológicas como a doença de Alzheimer, doença de Wilson e doença de Menkes e ainda o desenvolvimento e progressão tumoral.^{339a} Por outro lado, a exposição prolongada a elevados níveis de cobre pode causar perturbações gastrointestinais e graves danos no fígado e rins.^{339b}

Dada a relevância que apresenta, é pertinente o desenvolvimento de métodos eficazes para a detecção seletiva de cobre, designadamente na sua forma de Cu(II), bem como o controlo contínuo e rigoroso dos níveis de cobre no sangue e em águas para consumo humano.³⁴²

Assim, a uma solução de concentração $2,5 \times 10^{-6}$ M de cada ligando, ou $1,0 \times 10^{-6}$ M no caso do ligando **105**, em CHCl_3 , adicionaram-se pequenas alíquotas de uma solução $1,0 \times 10^{-3}$ M de $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ em acetonitrilo. A título de exemplo, na Figura 69 estão representadas as titulações espectrofotométricas realizadas com os ligandos **92c** e **93d**.

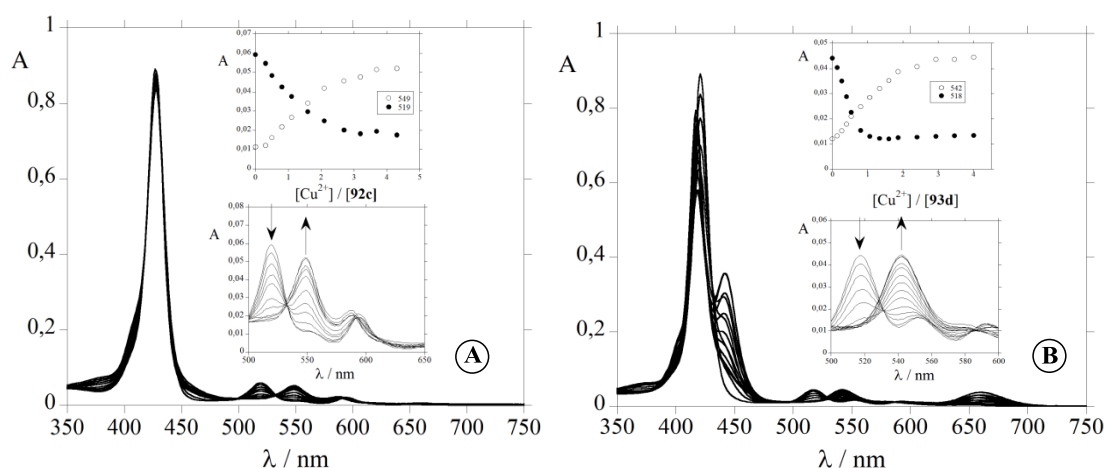


Figura 69. Titulação espectrofotométrica dos ligandos **92c** (A) e **93d** (B), em clorofórmio, em função da quantidade adicionada de Cu^{2+} em acetonitrilo. Em “inset” estão representadas as absorções a 519 e 549 nm (A) e a 518 e 542 nm (B); $[\text{92c}] = [\text{93d}] = 2,5 \times 10^{-6}$ M).

Constatou-se que o comportamento de todos os ligandos do tipo benzoporfirina **92a-e** na presença de Cu(II) foi idêntico. Como se pode observar na Figura 69 (A), na titulação do ligando **92c**, a banda Soret (≈ 420 nm) não sofre alterações significativas com a adição sucessiva de Cu(II). Por outro lado, foram observadas transformações significativas na zona do espectro de absorção correspondente às bandas Q. Observou-se que a adição de Cu(II) causa uma diminuição na banda de absorção a 519 nm, com o concomitante aumento da banda de absorção a 549 nm. Assim, no fim da titulação o espectro da nova

espécie formada apresenta duas bandas Q, a 549 nm e 590 nm, típica de macrociclos porfirínicos complexados com metais. Esta alteração durante a titulação do composto **92c** com Cu(II) induz a formação de um ponto isobéstico a 532 nm.

No caso dos ligandos **93**, representado pelo espectro da titulação espectrofotométrica do ligando **93d** (Figura 69, B), a adição sucessiva de Cu(II) causa a diminuição da banda Soret com o surgimento de uma nova banda a cerca dos 450 nm. No entanto, no decorrer da titulação a absorção desta banda a ≈ 450 nm diminui até ao desaparecimento total e a banda Soret sofre um desvio hipsocrómico de cerca de 5 nm em relação à banda Soret inicial. No que diz respeito à zona do espectro de absorção entre os 500 nm e 700 nm, típica das bandas Q, observa-se o desenvolvimento de uma nova banda a cerca dos 665 nm. A intensidade desta banda diminui em simultâneo com a diminuição da absorção da banda a ≈ 450 nm. Ao longo da titulação observa-se também o desaparecimento das 4 bandas Q iniciais, apresentando o espectro no fim da titulação apenas 2 bandas Q centradas a ≈ 540 nm e ≈ 590 nm (Figura 69, B). À semelhança do que foi descrito para a família de ligandos **92** também neste caso ocorre a formação de um ponto isobéstico a cerca dos 530 nm. A titulação com Cu(II) induz a formação do respetivo porfirinatocobre(II) para todos os ligandos em estudo, sendo esta afirmação apoiada no facto do espectro de absorção passar a apresentar duas bandas Q em vez das quatro iniciais.

O comportamento observado nas titulações espectrofotométricas com cobre(II) dos restantes ligandos em estudo (**91**, **94** e **105**), foi análogo ao descrito para a série **93**.

Na Figura 70, estão representadas as titulações espectrofluorimétricas dos ligandos **92c**, **93d** e **105** com o ião metálico Cu^{2+} , representativas do comportamento dos ligandos em estudo na presença deste metal.

Os espectros de emissão dos ligandos estudados são bastante semelhantes. Com a exceção dos ligandos de tipo benzoporfirina **92**, que apresentam o segundo modo vibracional da fluorescência ligeiramente mais intenso, todos os restantes ligandos apresentam o primeiro modo vibracional da fluorescência mais intenso (ver ponto **5.3**).

Após a titulação com Cu^{2+} dos ligandos em estudo, **91-93a-e**, **94a-c,e** e **105**, observou-se que todos apresentam um comportamento idêntico. Ou seja, a adição sucessiva de alíquotas de Cu^{2+} a soluções dos ligandos em CHCl_3 , induz uma diminuição (“quenching”) significativa na fluorescência. Este efeito foi observado para todos os ligandos e pode ser justificado se forem considerados processos de desativação não radiativos como

transferência eletrônica reversível e a formação de estados excitados tripleto. Estes fenômenos têm particular relevância e incidência na presença de metais paramagnéticos, como é o caso do íon metálico Cu^{2+} . Este fenômeno é conhecido como efeito do átomo paramagnético.^{324,343}

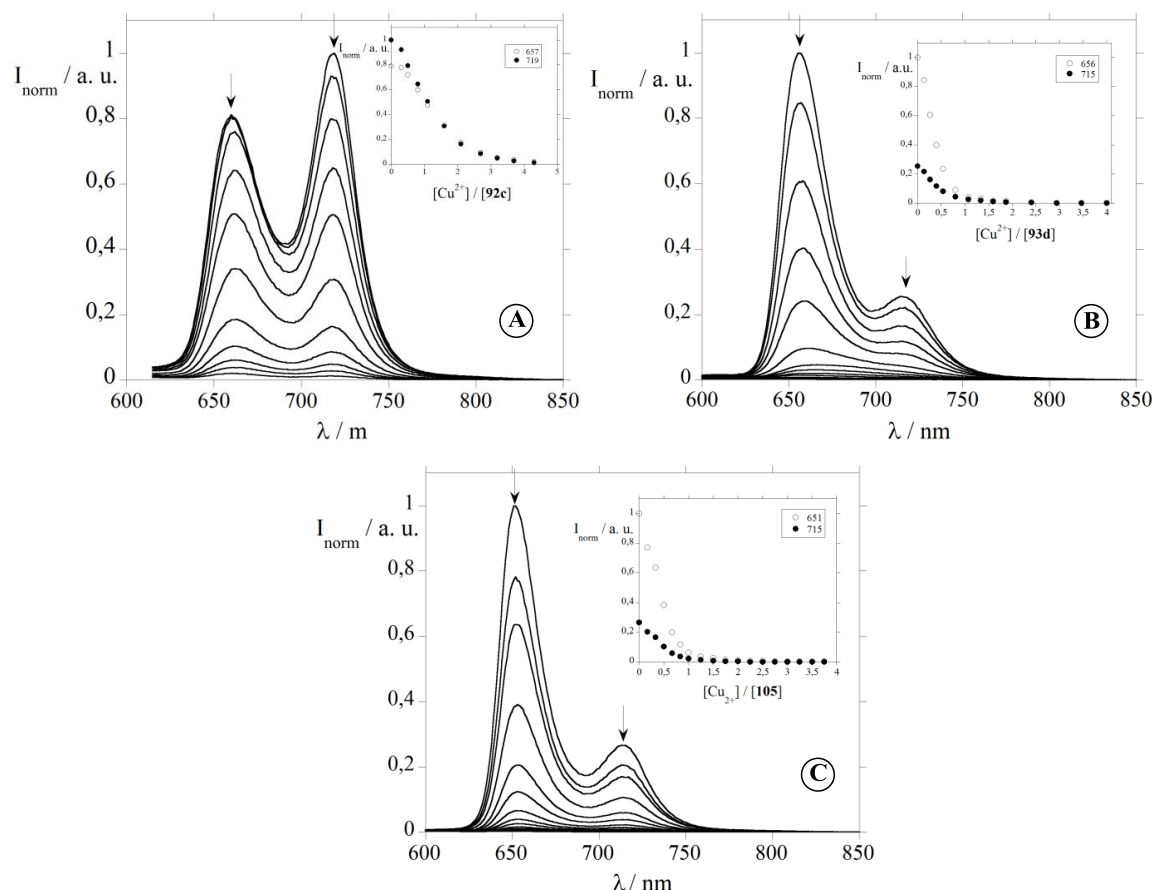


Figura 70. Titulação espectrofluorimétrica dos ligandos **92c** (A), **93d** (B) e **105** (C) em clorofórmio, em função da quantidade adicionada de Cu^{2+} em acetonitrilo. Em “inset” está representada a intensidade de emissão normalizada a 657 e 719 nm (A), 656 e 716 nm (B) e 651 e 715 nm (C) ($[\text{92c}] = [\text{93d}] = 2,5 \times 10^{-6} \text{ M}$, $[\text{105}] = 1,0 \times 10^{-6} \text{ M}$; $\lambda_{\text{exc92c}} = 546 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{exc93d}} = 536 \text{ nm}$ e $\lambda_{\text{exc105}} = 536 \text{ nm}$).

Deste modo, os ligandos **91-93a-e**, **94a-c,e** e **105**, exibem uma diminuição na fluorescência após a coordenação com o cátion metálico Cu^{2+} , típica de sondas fluoroionofóricas do tipo “On-Off”.

Depois de realizadas as titulações espectrofotométricas e espectrofluorimétricas dos vários ligandos em estudo na presença do íon metálico Cu^{2+} , foram calculadas as respectivas constantes de associação e estequiometria dos complexos formados (Tabela 20), recorrendo ao “software” HypSpec.³⁴⁴

Tabela 20. Estequiometria e constantes de associação dos complexos formados pelos ligandos **91**, **92**, **93**, **94** e **105** em CHCl_3 na presença do ião metálico Cu^{2+} em CH_3CN .

Entrada	Ligando	Estequiometria (M:L)	$\Sigma \log \beta$ (Abs)	$\Sigma \log \beta$ (Emiss)
1	91a	(1:1)	$6,00 \pm 1,02 \times 10^{-3}$	$6,15 \pm 8,47 \times 10^{-3}$
2	91b	(1:1)	$6,15 \pm 9,05 \times 10^{-4}$	$6,25 \pm 2,81 \times 10^{-2}$
3	91c	(1:1)	$5,70 \pm 1,42 \times 10^{-3}$	$5,37 \pm 1,99 \times 10^{-2}$
4	91d	(1:1)	$6,11 \pm 1,70 \times 10^{-3}$	$6,49 \pm 7,87 \times 10^{-3}$
5	91e	(1:1)	$5,65 \pm 1,69 \times 10^{-3}$	$6,18 \pm 7,06 \times 10^{-3}$
6	92a	- a)	- a)	- a)
7	92b	(1:1)	$5,25 \pm 3,31 \times 10^{-3}$	$5,42 \pm 1,47 \times 10^{-2}$
8	92c	- a)	- a)	- a)
9	92d	(1:1)	$5,36 \pm 2,14 \times 10^{-3}$	$4,78 \pm 1,27 \times 10^{-2}$
10	92e	(1:1)	$5,90 \pm 5,39 \times 10^{-3}$	$6,08 \pm 1,47 \times 10^{-2}$
11	93a	(1:1)	$12,64 \pm 4,49 \times 10^{-3}$	$11,40 \pm 2,32 \times 10^{-2}$
12	93b	(1:1)	$10,92 \pm 2,13 \times 10^{-3}$	$12,06 \pm 2,13 \times 10^{-3}$
13	93c	(1:1)	$11,47 \pm 5,03 \times 10^{-3}$	$12,08 \pm 1,45 \times 10^{-2}$
14	93d	(1:1)	$10,66 \pm 3,91 \times 10^{-3}$	$10,88 \pm 5,22 \times 10^{-3}$
15	93e	(1:1)	$11,63 \pm 6,70 \times 10^{-3}$	$11,07 \pm 8,69 \times 10^{-2}$
16	94a	(1:1)	$12,40 \pm 1,81 \times 10^{-3}$	$13,11 \pm 2,36 \times 10^{-2}$
17	94b	(1:1)	$11,91 \pm 2,59 \times 10^{-3}$	$12,49 \pm 3,05 \times 10^{-3}$
18	94c	(1:1)	$13,26 \pm 1,52 \times 10^{-3}$	$13,13 \pm 4,56 \times 10^{-3}$
19	94e	(1:1)	$12,77 \pm 2,27 \times 10^{-3}$	$13,15 \pm 8,56 \times 10^{-3}$
20	105	(3:1)	$17,28 \pm 1,34 \times 10^{-3}$	$16,74 \pm 1,17 \times 10^{-2}$

a) - Valores não determinados.

A análise dos valores das constantes de associação dos ligandos estudados com Cu^{2+} resumidos na Tabela 20, permite concluir que o dímero **105** é o que apresenta valores mais elevados, com $\Sigma \log \beta \approx 17$. Deve-se realçar, que este é o único dos ligandos estudados que forma complexos polinucleares, normalmente mais estáveis, com este catião metálico numa estequiometria de 3:1 (metal:ligando), e daí apresentar constantes de associação superiores aos restantes ligandos. Assim, provavelmente cada um dos macrociclos porfirínicos acomodará um catião metálico e um terceiro coordenar-se-á ao nitrogénio do

anel piridina que une os dois núcleos porfirínicos (Figura 71). A esfera de coordenação deste deverá provavelmente ser estabilizada por moléculas de solvente e/ou água.

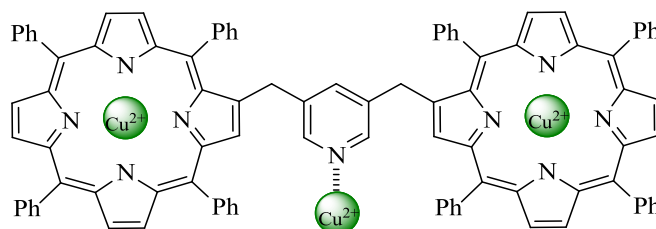


Figura 71. Estrutura proposta para o complexo do ligando **105** com o ião metálico Cu^{2+} .

Os restantes ligandos estudados, apresentaram a formação de complexos com Cu^{2+} com uma estequiometria de 1:1. Estes resultados são consistentes com o facto de se observar nas titulações seguidas por espectroscopia de UV-vis, a formação de duas bandas Q entre 550 nm e 600 nm típicas de complexos porfirínicos metálicos. Nas titulações seguidas por absorção com os ligandos das famílias **91**, **93** e **94**, assim como com o ligando **105**, foi possível observar as várias etapas de formação do complexo no interior do macrociclo porfirínico (ver Figura 72 exemplificado para a titulação com o ligando **94d**).

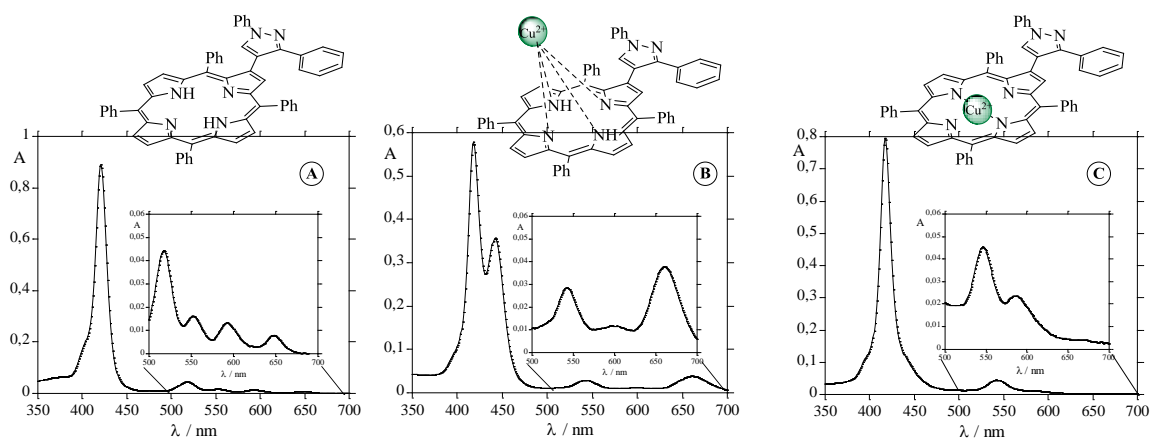


Figura 72. Etapas sugeridas para a complexação do ligando **94b** com Cu^{2+} ; A - Início, 0 equiv. de Cu^{2+} ; B - 1 equiv. de Cu^{2+} ; C - Fim, 4 equiv. de Cu^{2+} .

A adição de ião metálico Cu^{2+} começa por induzir alterações significativas no espectro de absorção da forma livre (Figura 72, A), dando origem a uma banda acima dos 650 nm, típica de uma espécie intermediária que possui ainda os dois prótons internos e à qual está coordenada um átomo de Cu^{2+} (Figura 72, B). Com a adição de mais equivalentes de Cu^{2+}

ocorre a saída dos dois prótons ligados aos nitrogénios no núcleo da porfirina originando a formação do complexo porfirínico de cobre(II), Figura 72, C.

Com base nas titulações realizadas pode-se afirmar que, apesar da coordenação com Cu^{2+} parecer ocorrer, em geral, no interior do macrociclo porfirínico e não nas funcionalizações introduzidas nas posições *beta* pirrólicas, estas desempenham um papel fundamental na estabilidade dos complexos formados como se pode verificar pela análise dos valores das constantes de associação.

Os valores das constantes de associação dentro de uma mesma família são bastante semelhantes, pelo que se confirma que é o núcleo base que influencia a estabilidade e não os vários padrões de substituição em torno desse mesmo núcleo base. Assim, verifica-se que os ligandos do tipo porfirina-calcona **91** e do tipo benzoporfirina **92** são os que formam complexos com Cu^{2+} com valores de constantes de associação mais baixos. Os valores de $\Sigma \log \beta$ variam entre 5,37 e 6,49 para os ligandos da família **91** e entre 4,78 a 6,08 para os ligandos com o núcleo do tipo benzoporfirina **92**.

Os ligandos do tipo porfirina-piridina **93** e porfirina-pirazol **94** apresentam valores de $\Sigma \log \beta$ que são sensivelmente o dobro dos valores apresentados pelos ligandos das famílias **91** e **92**. Os ligandos **93** apresentam constantes de associação que variam entre 10,66 e 12,64. Enquanto, os ligandos do tipo **94** são aqueles, de entre os ligandos que estabelecem coordenação com Cu^{2+} com uma estequiometria 1:1, que apresentam, de um modo geral, valores mais elevados de constantes de associação oscilando, estas entre 11,91 e 13,26.

Estes estudos, demonstram que as funcionalizações efetuadas permitem a coordenação dos ligandos preparados com Cu^{2+} , dando origem a complexos com constantes de associação mais elevadas, quando são introduzidos nas posições *beta* pirrólicas heterociclos como piridina ou pirazol em detrimento de grupos cetona α,β -insaturada ou anéis fundidos ao anel porfirínico.

5.4.2 Prata(I)

O ião metálico prata(I), é uma das formas mais tóxicas de metais pesados para o ser humano, apenas superado pelo Hg(II), estando inclusive entre a classe de toxicidade mais elevada, juntamente com cádmio, crómio e o cobre.³⁴⁵ As principais fontes de contaminação com prata são os resíduos e emissões industriais, sendo amplamente

utilizada na fotografia, imagiologia, eletrónica e indústria farmacêutica. A monitorização de Ag(I) é bastante relevante, nomeadamente no que diz respeito à deteção e quantificação deste catião metálico em ecossistemas aquáticos, os mais afetados pela contaminação com prata.³⁴⁶

A adição de alíquotas de Ag⁺ ([Ag⁺] = 1,0x10⁻³ M) às soluções dos ligandos porfirínicos em estudo, evidenciaram a reduzida afinidade que estes apresentam para este catião metálico. Apenas dois dos macrociclos, **91c** e **93e**, demonstraram capacidade sensorial para Ag⁺ observada através das titulações espectrofotométricas e espectrofluorimétricas, representadas na Figura 73.

A adição de Ag⁺ a uma solução de ligando **91c** induz alterações nos espectros de absorção e de emissão deste ligando. No espectro de absorção, foi observado um ligeiro efeito hipocrómico na banda Soret acompanhado por um desvio batocrómico de 5 nm com a formação de um ponto isobéstico a 441 nm. Por outro lado, observa-se na zona correspondente às bandas Q um efeito hipocrómico na primeira das bandas Q, que surge a um comprimento de onda de 525 nm e um efeito hiperocrómico na banda com um máximo de absorção a 568 nm, ficando estas com absorções idênticas no fim da titulação. Estas alterações nos espectros de absorção levam ainda à formação de um outro ponto isobéstico a 540 nm (Figura 73, A). Já no caso da titulação do ligando **93e** com Ag⁺ não foram detetadas alterações na zona do espectro correspondente às bandas Q, entre 500 nm e 700 nm. Mas a adição sucessiva de alíquotas de Ag⁺ provoca, tal como no caso do ligando anterior, um efeito hipocrómico na banda Soret com um desvio batocrómico de 3 nm e a formação de um ponto isobéstico a 428 nm (Figura 73, C).

No que diz respeito às alterações provocadas no estado excitado, observou-se que a interação do ligando **91c** provoca a diminuição da intensidade de emissão das duas bandas iniciais a 671 nm e 729 nm, acompanhada pelo surgimento de uma nova banda de emissão com um máximo de emissão a 635 nm. Observou-se ainda, a formação de um ponto isobéstico a 656 nm (ver Figura 73, B). A titulação espectrofluorimétrica do ligando **93e** com Ag⁺ não apresenta alterações tão significativas, tendo sido observado apenas uma ligeira diminuição da intensidade de emissão das duas bandas iniciais e a formação de um ponto isobéstico a 703 nm (Figura 73, D).

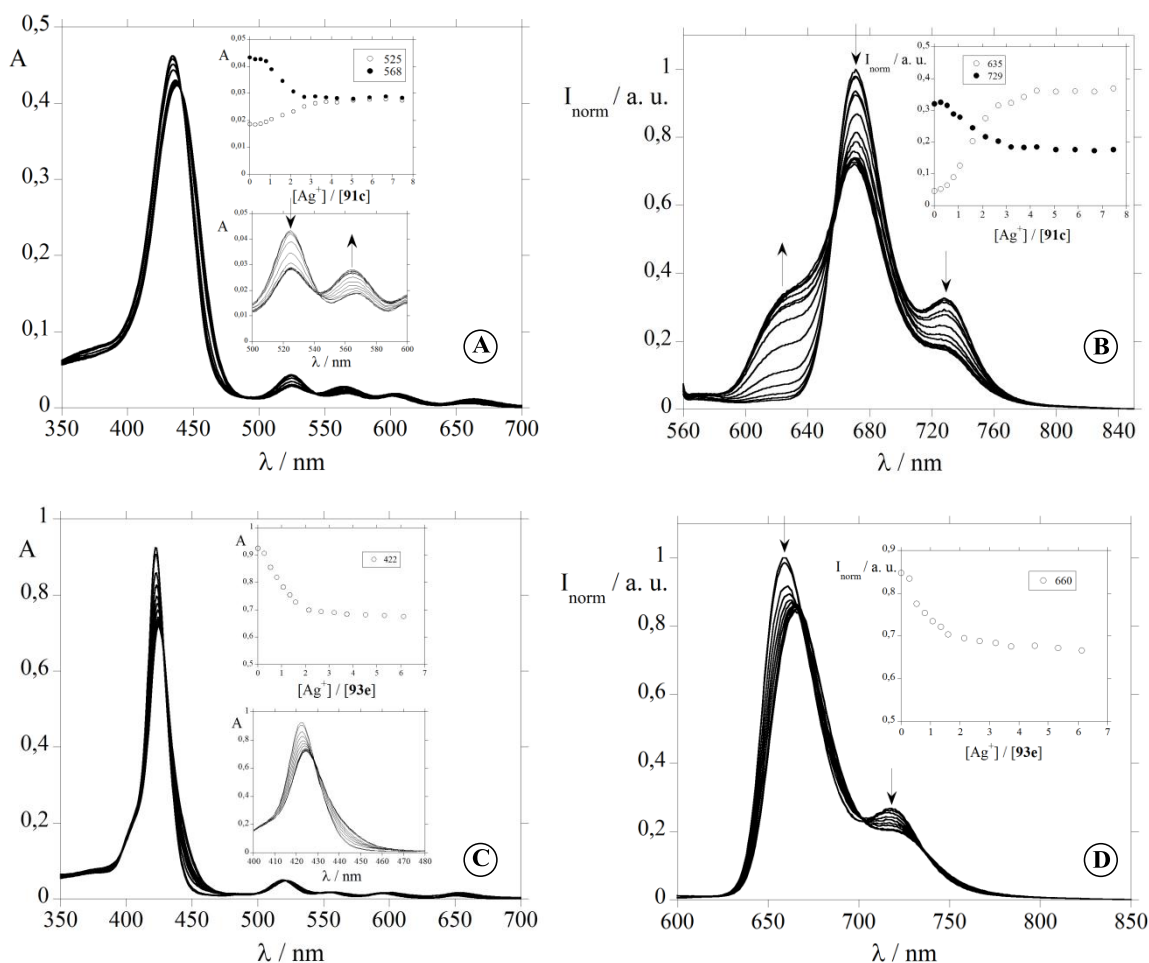


Figura 73. Titulações espectrofotométricas (A e C) e espectrofluorimétricas (B e D) dos ligandos **91c** e **93e** em CHCl_3 em função da adição de Ag^+ em CH_3CN . Os “insets” mostram a absorção a 525 e 568 nm (A) e a 422 nm (C); e a intensidade de fluorescência normalizada a 635 e 719 nm (B) e a 660 nm (D) ($[\text{91c}] = [\text{93e}] = 2,5 \times 10^{-6} \text{ M}$, $\lambda_{\text{exc91c}} = 545 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{exc93e}} = 546 \text{ nm}$).

Com base nas titulações espectrofotométricas e espectrofluorimétricas destes dois ligandos com Ag^+ , foram determinadas as respectivas constantes de associação bem como a estequiometria dos complexos formados e que se encontram apresentadas na Tabela 21.

Tabela 21. Estequiometria e constantes de associação dos complexos formados pelos ligandos **91c** e **93e** em CHCl_3 na presença do íon metálico Ag^+ em CH_3CN .

Entrada	Ligando	Estequiometria (M:L)	$\Sigma \log \beta$ (Abs)	$\Sigma \log \beta$ (Emiss)
1	91c	(1:1)	$6,17 \pm 2,33 \times 10^{-3}$	$5,59 \pm 1,27 \times 10^{-2}$
2	93e	(1:2)	$6,15 \pm 1,87 \times 10^{-3}$	$6,10 \pm 2,13 \times 10^{-2}$

As constantes de associação determinadas, foram semelhantes para ambos os ligandos quer quando usados os dados das titulações por absorção quer por emissão, sendo os valores para o $\Sigma \log \beta$ próximos de 6. Constata-se assim, que o facto de a porfirina estar funcionalizada na posição *beta* pirrólica 2 com um núcleo do tipo calcona, **91c**, ou com um núcleo do tipo terpiridina, **93e**, não tem relevância em termos de valores de constantes de associação para a formação dos respetivos complexos com Ag^+ .

No entanto, a estequiometria dos complexos formados é diferente. Assim, verificou-se que o ligando **91c** forma complexos com uma estequiometria de 1:1 com Ag^+ , enquanto no caso do ligando **93e** a estequiometria é de 1:2 (metal:ligando). Ao contrário do que foi anteriormente discutido para o catião metálico Cu^{2+} , não ocorrem alterações significativas nos espectros de absorção. Este facto, parece indicar que a coordenação não ocorre no interior do macrociclo porfirínico mas sim na sua periferia. Na Figura 74, são propostas duas estruturas atendendo às estequiometrias apresentadas para os complexos de Ag^+ com os ligandos **91c** e **93d**.

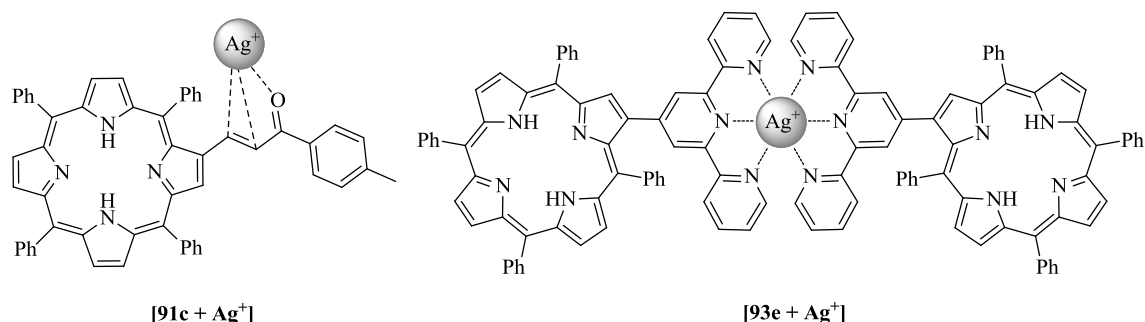


Figura 74. Modo de coordenação proposta para a formação dos complexos de Ag^+ com os ligandos **91c** e **91e**.

Na literatura, são encontradas referências ao facto do ião Ag^+ complexar preferencialmente com duplas ligações, sendo este tipo de interação cada vez mais estudada nas áreas da química de coordenação e supramolecular.³⁴⁷ O tipo de coordenação proposta na Figura 74 para o complexo formado por [91c+ Ag^+], justifica o facto de se ter obtido uma estequiometria de 1:1 e de esta ocorrer na periferia do macrociclo porfirínico.

No que diz respeito à estequiometria de 1:2 (metal:ligando), obtida para a complexação do ligando **93e** com Ag^+ , é proposta a estrutura do tipo “sandwich” para o complexo formado (Figura 74). A estrutura proposta para o complexo [93e+ Ag^+] baseia-se no facto

de apenas se observar um ligeiro desvio batocrômico na banda Soret no espectro de absorção, após a titulação do ligando **93e** com Ag^+ .

Todos os restantes derivados porfirínicos, mesmo quando na presença de um excesso considerável de Ag^+ , não evidenciam alterações significativas nos seus espectros de absorção e emissão. A título de exemplo, estão representados na Figura 75 os espectros das titulações com Ag^+ do ligando **94b**.

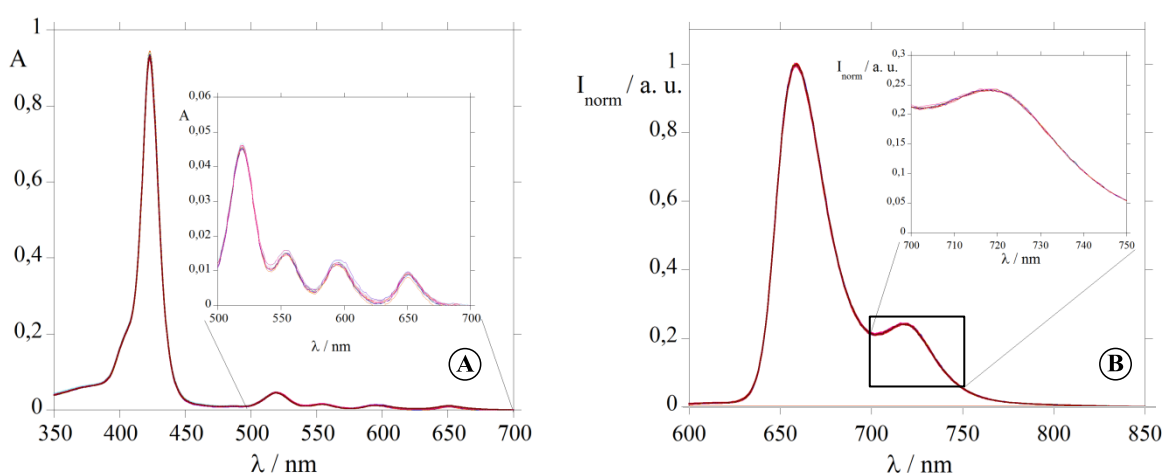


Figura 75. Titulações espectrofotométrica (A) e espectrofluorimétrica (B) do ligando **94b** em CHCl_3 em função da adição de Ag^+ em CH_3CN . ($[\text{94b}] = 2,5 \times 10^{-6} \text{ M}$, $\lambda_{\text{exc94b}} = 539 \text{ nm}$).

5.4.3 Zinco(II)

Depois do ferro, o zinco é o metal mais abundante nos mamíferos.³⁴⁸ O zinco surge em vários alimentos, como a carne, legumes e cereais, e mais de cem enzimas necessitam dele para desempenhar a sua função catalítica, tendo também como função um papel crucial no metabolismo ósseo e no crescimento.³⁴⁹ A deficiência ou excesso de zinco no organismo pode conduzir a problemas nutricionais, causar alterações no sistema imunitário, perda de peso, retardamento no crescimento ou problemas durante a gravidez.³⁵⁰ Devido à sua relevância na saúde humana, a deteção e quantificação de zinco é essencial.³⁵¹

A titulação dos diferentes ligandos com Zn^{2+} resultou em comportamentos distintos, quer no estado fundamental (absorção) quer no estado excitado (emissão). Esta afirmação, pode ser confirmada pelas constantes de associação determinadas e pela estequiometria dos complexos formados por cada um dos ligandos com Zn^{2+} . Estes resultados estão resumidos na Tabela 22.

Tabela 22. Estequiometria e constantes de associação dos complexos formados pelos ligandos **91**, **92**, **93**, **94** e **105** em CHCl_3 na presença do íon metálico Zn^{2+} em CH_3CN .

Entrada	Ligando	Estequiometria (M:L)	$\Sigma \log \beta$ (Abs)	$\Sigma \log \beta$ (Emiss)
1	91a	(1:1)	$6,29 \pm 1,42 \times 10^{-3}$	$6,39 \pm 1,32 \times 10^{-2}$
2	91b	(1:1)	$7,81 \pm 2,39 \times 10^{-3}$	$7,89 \pm 1,28 \times 10^{-3}$
3	91c	(1:1)	$7,40 \pm 2,24 \times 10^{-4}$	$7,92 \pm 1,23 \times 10^{-2}$
4	91d	(1:1)	$7,42 \pm 4,25 \times 10^{-3}$	$7,40 \pm 2,33 \times 10^{-2}$
5	91e	(1:1)	$6,84 \pm 2,32 \times 10^{-3}$	$7,09 \pm 1,45 \times 10^{-2}$
6	92a	(1:1)	$3,12 \pm 2,02 \times 10^{-3}$	$3,41 \pm 2,63 \times 10^{-2}$
7	92b	(1:1)	$4,82 \pm 3,32 \times 10^{-3}$	$5,19 \pm 3,50 \times 10^{-2}$
8	92c	(1:1)	$4,72 \pm 3,59 \times 10^{-3}$	$5,23 \pm 2,68 \times 10^{-2}$
9	92d	(1:1)	$5,14 \pm 3,81 \times 10^{-3}$	$5,13 \pm 3,18 \times 10^{-2}$
10	92e	(1:1)	$4,87 \pm 5,68 \times 10^{-3}$	$5,32 \pm 1,32 \times 10^{-2}$
11	93a	(1:2)	$11,66 \pm 2,15 \times 10^{-3}$	$11,86 \pm 1,47 \times 10^{-2}$
12	93b	(1:2)	$10,85 \pm 2,11 \times 10^{-3}$	$11,18 \pm 4,55 \times 10^{-3}$
13	93c	(1:2)	$11,29 \pm 2,90 \times 10^{-3}$	$11,24 \pm 1,47 \times 10^{-2}$
14	93d	(1:2)	$10,64 \pm 1,35 \times 10^{-3}$	$10,60 \pm 9,18 \times 10^{-3}$
15	93e	(1:2)	$11,33 \pm 7,08 \times 10^{-3}$	$10,81 \pm 3,90 \times 10^{-2}$
16	94a	(1:2)	$12,30 \pm 2,99 \times 10^{-3}$	$12,12 \pm 1,67 \times 10^{-2}$
17	94b	(1:2)	$13,10 \pm 2,38 \times 10^{-3}$	$12,76 \pm 7,38 \times 10^{-3}$
18	94c	(1:2)	$11,28 \pm 4,67 \times 10^{-3}$	$10,39 \pm 4,96 \times 10^{-2}$
19	94e	(2:1)	$11,94 \pm 2,03 \times 10^{-3}$	$12,75 \pm 1,91 \times 10^{-2}$
20	105	(3:1)	$15,46 \pm 1,21 \times 10^{-3}$	$15,57 \pm 1,64 \times 10^{-2}$

No caso dos ligandos do tipo porfirina-calcona **91a-e**, apesar do tipo de estequiometria determinada ser igual para todos os ligandos desta série, 1:1 (metal:ligando), os ligandos apresentam dois comportamentos diferentes quer na titulação seguida por absorção quer por emissão. No caso da absorção, pode-se observar que para os ligandos **91c** e **91d** ocorre um desvio batocrômico de cerca de 8 nm na banda Soret, e na zona das bandas Q o espectro passa a apresentar duas bandas, a 560 nm e 510 nm, em vez das quatro iniciais (Figura 76, A). Este parece ser um indicador de que ocorre a formação do respetivo porfirinatozínco(II). Por outro lado, no caso dos restantes ligandos, **91a**, **b** e **e**, o espectro

de absorção no fim da titulação apresenta três bandas Q, a aproximadamente 565, 615 e 670 nm. Nestes casos, tudo indica que a coordenação ocorre nos nitrogénios do interior do macrociclo mas sem a saída dos dois hidrogénios.

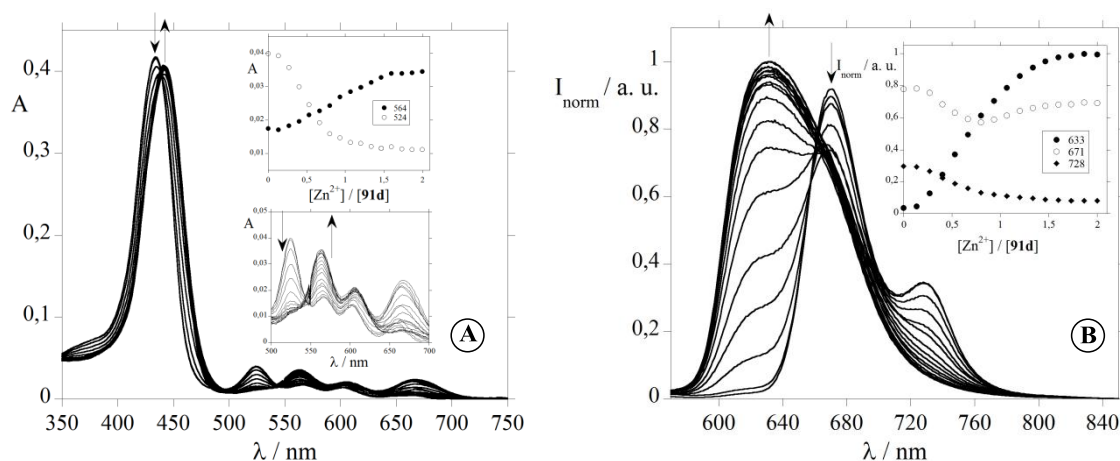


Figura 76. Titrulações espectrofotométrica (A) e espectrofluorimétrica (B) do ligando **91d** em CHCl_3 , em função da adição de Zn^{2+} em CH_3CN . ($[\text{91d}] = 2,5 \times 10^{-6} \text{ M}$, $\lambda_{\text{exc91d}} = 546 \text{ nm}$).

Por outro lado, os ligandos **a**, **b** e **e** apresentam no estado excitado a diminuição da intensidade de emissão das duas bandas iniciais e o surgimento de uma banda com fraca intensidade de emissão a $\approx 640 \text{ nm}$. No entanto, nos ligandos **91c** e **91d** o decréscimo nas duas bandas de emissão a 671 nm e 728 nm, da porfirina é acompanhado pelo aparecimento de uma nova banda a 640 nm e 633 nm, respetivamente (Figura 76, B). Estas alterações, são também observadas a nível macroscópico com mudança de cor das soluções de castanho para verde, sob luz visível, e de vermelho para cor de laranja sob, a luz ultravioleta (Figura 77).

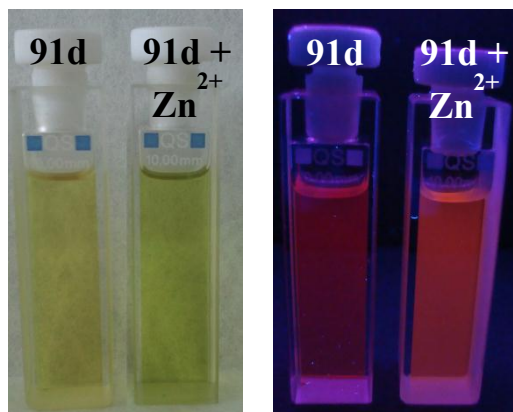


Figura 77. Aparência física das soluções do ligando **91d** em CHCl_3 , sob luz visível (esquerda) e sob luz ultravioleta (direita), $\lambda = 365 \text{ nm}$, na ausência e presença de Zn^{2+} .

Esta nova banda de emissão, que aumenta com a adição de Zn^{2+} , pode ser atribuída a uma transferência de carga do metal para o ligando, e indica a geração de um novo fluoróforo resultante da associação metal-porfirina. Assim, estes dois ligandos (**91c** e **91d**) possuem um potencial para serem utilizados como sondas fluorescentes para a detecção de Zn^{2+} .

Os resultados obtidos com os ligandos **91c** e **91d** são particularmente interessantes e relevantes se for tido em conta que na literatura são raros os trabalhos que descrevem quimiossensores de Zn^{2+} do tipo “Turn-On”, que emitem comprimentos de onda superiores a 600 nm .^{317b,352} Apenas se encontram relatados alguns dipirrometanos que apresentam tais características.³⁵³

Os ligandos de tipo benzoporfirina **92** apresentam também interação com Zn^{2+} , no entanto, as constantes de associação apresentadas por estes (Tabela 22, entradas 6 a 10) são inferiores às apresentadas para a formação dos complexos dos ligandos da série **91** (Tabela 22, entradas 1 a 5) com o mesmo metal.

Nos espectros de UV-vis dos ligandos **92a-e** observa-se uma diminuição na banda Soret a aproximadamente 427 nm , com o concomitante aparecimento de um ombro a 446 nm , após titulação com Zn^{2+} . Verifica-se ainda, o surgimento de uma nova banda a cerca de 662 nm que é acompanhada pela diminuição da primeira das bandas Q iniciais. A formação de dois pontos isobéstico a 439 nm e 538 nm , sugere um equilíbrio entre o desaparecimento do ligando livre e a formação do complexo metálico (Figura 78).

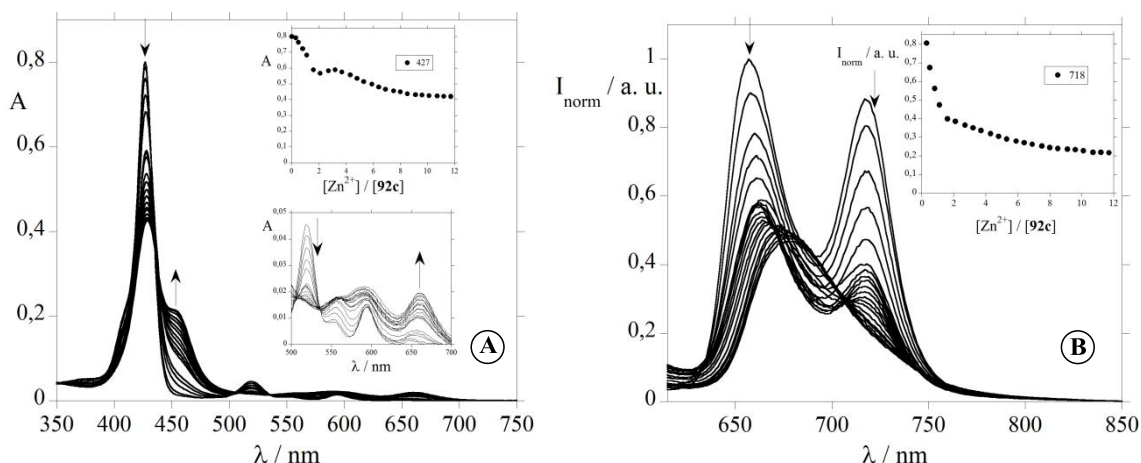


Figura 78. Titrulações espectrofotométrica (A) e espectrofluorimétrica (B) do ligando 92c em CHCl₃, em função da adição de Zn²⁺ em CH₃CN. ([92c] = 2,5x10⁻⁶ M, λ_{exc92c} = 546 nm).

Tomando em consideração os espectros de emissão (estado excitado), observa-se uma diminuição nas bandas iniciais centradas a 659 nm e 718 nm (Figura 78, B). Estas diminuições ocorrem acompanhadas com o aparecimento de uma nova banda a aproximadamente 679 nm para os ligandos desta série.

Tanto os ligandos da série **91** como da série **92**, apresentam formação de complexos com Zn²⁺ numa estequiometria de 1:1. Na Figura 79 está representado o modo de coordenação proposto para os complexos dos ligandos **91c** e **91d**.

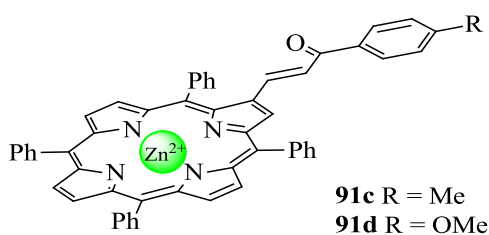


Figura 79. Modo proposto da coordenação dos ligandos 91c e 91d com Zn²⁺.

Os ligandos das séries **93** e **94** apresentam comportamentos idênticos na presença de Zn²⁺, quer no estado fundamental quer no estado excitado, exemplificados na Figura 80 (A e B) para o ligando **94b**. A titulação seguida por espectroscopia de UV-vis, mostra um efeito hipocrómico na banda Soret e a formação de um ombro a ≈ 455 nm. Já na zona das bandas Q, observa-se o desaparecimento da primeira destas bandas e o aumento das

restantes três, particularmente na quarta banda Q, sofrendo estas um desvio batocrômico entre os 5 e 15 nm com a formação de um ponto isosbético a 536 nm (Figura 80, A).

Já no caso do ligando **105**, o espectro de absorção sofre um desvio batocrômico de 7 nm na banda Soret e passa de 4 bandas Q iniciais para apenas 2 a 557 nm e 600 nm no fim da titulação com Zn^{2+} (Figura 80, C). Este tipo de comportamento indica a coordenação do metal aos nitrogénios internos, com a saída dos dois átomos de hidrogénio e a formação do respetivo complexo.

No que diz respeito ao estado excitado, todos os ligandos, **93**, **94** e **105**, apresentam um comportamento idêntico, com a diminuição da intensidade das duas bandas de emissão e a formação de uma nova banda a cerca dos 610 nm (Figura 80, B e D). Este é um comportamento típico de quimiossensores capazes de efetuar um reconhecimento fluorescente ratiométrico.

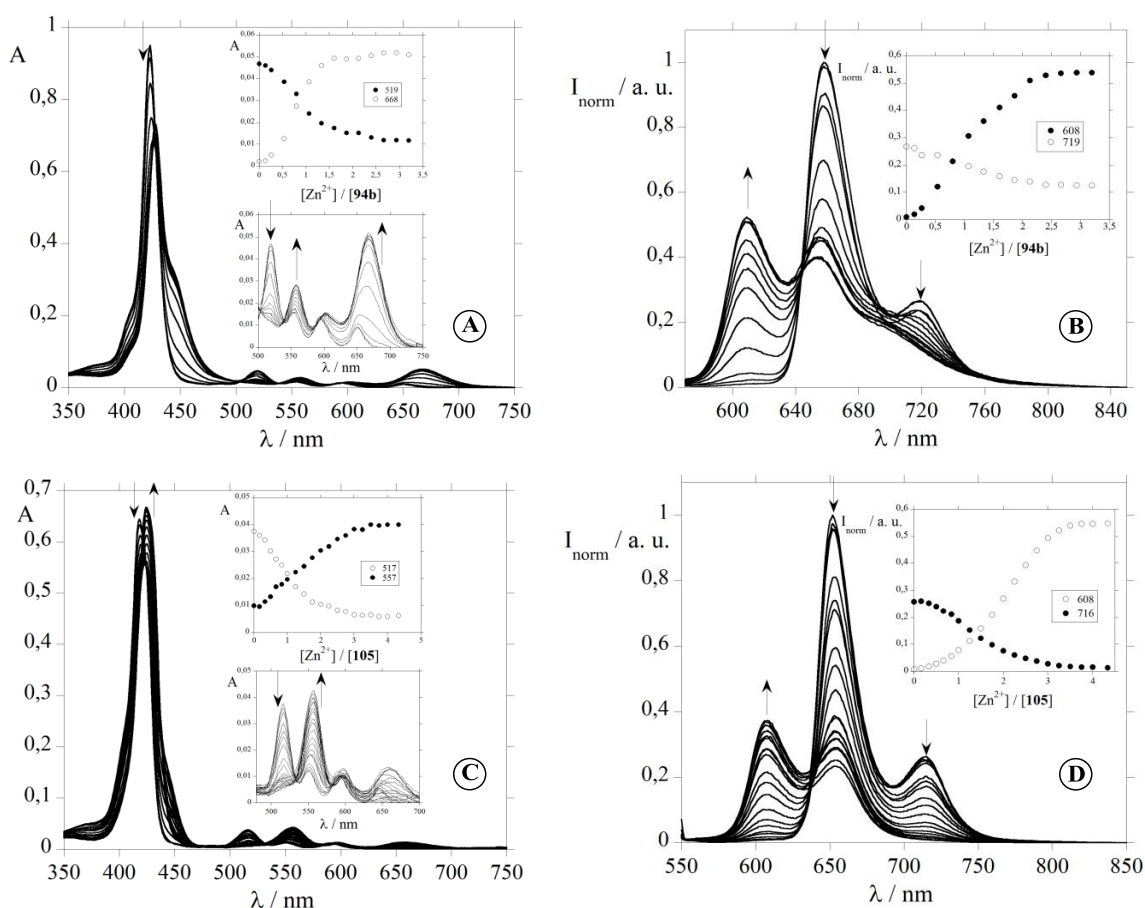


Figura 80. Titrulações espectrofotométrica (A e B) e espectrofluorimétrica (C e D) dos ligandos 94b e 105 em CHCl_3 em função da adição de Zn^{2+} em CH_3CN . ($[\text{94b}] = 2,5 \times 10^{-6} \text{ M}$, $[\text{105}] = 1,0 \times 10^{-6} \text{ M}$, $\lambda_{\text{exc94b}} = 539 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{exc105}} = 592 \text{ nm}$).

O ligando **94b**, apresenta maior resposta fluorescente ratiométrica na presença de Zn^{2+} com maior razão I_{608}/I_{657} que a razão I_{608}/I_{652} apresentada pelo ligando **105** e restantes ligandos das séries **93** e **94**, sendo a banda de emissão a 608 nm atribuída à formação dos respetivos complexos de Zn^{2+} .

Em termos de constantes de associação dos complexos formados, é o ligando **105** que apresenta um maior valor de $\Sigma \log \beta$, em torno dos 15, com uma estequiometria metal:ligando de 3:1. O modo de coordenação proposto para o complexo formado pelo ligando **105** com Zn^{2+} , é idêntico ao proposto para o complexo do mesmo ligando com Cu^{2+} (ver Figura 71). Enquanto os ligandos do tipo porfirina-piridina **93** e porfirina-pirazol **94a-c** apresentam valores de constante de associação que variam entre 10,64 e 13,10 (Tabela 22, entradas 11 a 19) e uma estequiometria metal:ligando de 1:2, o ligando **94e** apresenta uma estequiometria metal:ligando de 2:1, encontrando-se na Figura 81 uma proposta de estrutura dos complexos formados.

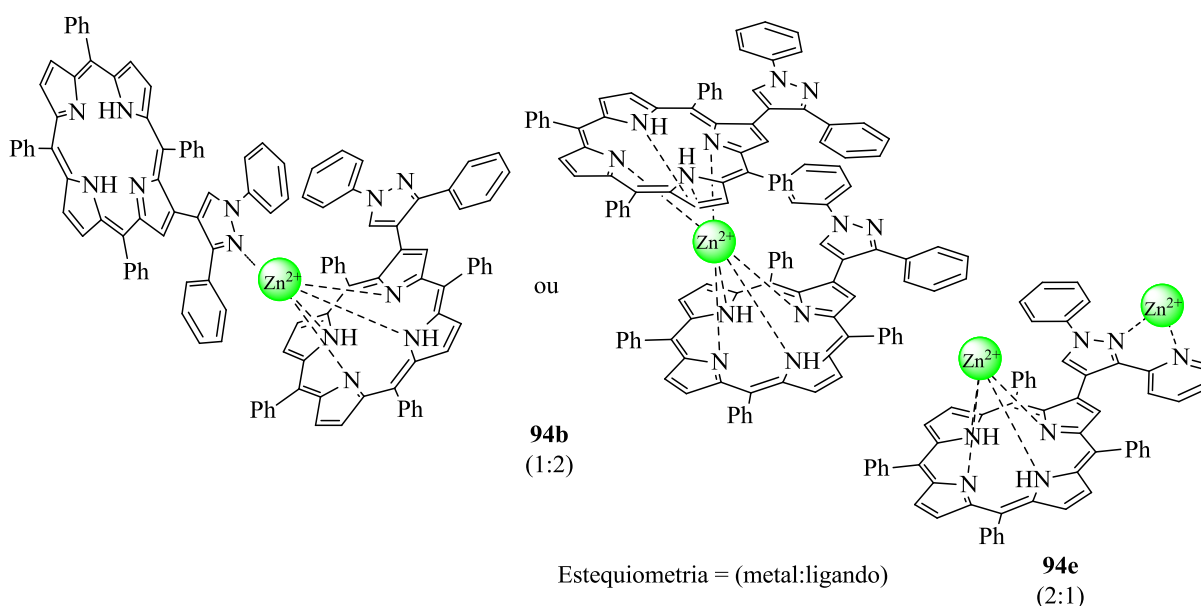


Figura 81. Modo de coordenação proposto para os complexos de Zn^{2+} com estequiometrias 1:2 e 2:1 (metal:ligando).

5.4.4 Cádmiu(II)

O cádmio é um metal de transição pesado que é reconhecido pela sua elevada toxicidade, sendo inclusive considerado pela Agência de Proteção Ambiental e pela Agência de Substâncias Tóxicas dos EUA, como uma das vinte substâncias mais nocivas.

A absorção crônica através da ingestão de alimentos ou do fumo do tabaco, são as fontes mais comuns para a sua biodisponibilidade e pode conduzir à acumulação de elevadas concentrações deste elemento nos rins, fígado e pulmões podendo provocar o desenvolvimento de tumores nestes órgãos, pressão sanguínea elevada ou desregulação da função renal.^{339a,354} Devido aos seus efeitos nefastos, é fundamental detetá-lo antes de poder vir a causar danos.

Mais uma vez, seguiu-se por espectrometria de UV-vis e emissão a titulação dos ligandos em estudo com Cd^{2+} , de forma a investigar a sensibilidade e capacidade destes para coordenarem com este catião metálico.

Nas titulações efetuadas com os ligandos do tipo benzoporfirina **92a-e**, não se observou nenhuma alteração significativa quer nos espectros de absorção, quer nos espectros de emissão com a adição sucessiva de alíquotas de $\text{Cd}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$.

No entanto, com os restantes ligandos foi possível observar interação entre estes e o Cd^{2+} que se traduziu numa alteração das propriedades óticas, quer no estado fundamental quer no estado excitado. De uma forma geral, os ligandos estudados mostraram um comportamento semelhante na presença de Cd^{2+} . Na Figura 82, estão representados os espectros de absorção e de emissão resultantes das titulações dos ligandos **91d** e **93a** a título exemplificativo.

No estado fundamental, a interação dos ligandos com Cd^{2+} provoca o surgimento de uma banda a 445 nm e a diminuição da absorção na banda Soret inicial. No fim da titulação, o espectro de absorção apresenta duas bandas entre os 420 nm e 450 nm, com um $\Delta\lambda$ de ≈ 15 nm para os ligandos do tipo porfirina-calcona **91** e de ≈ 20 nm para os restantes ligandos **93**, **94** e **105**. Ocorre ainda a formação de um ponto isobéstico bem definido a aproximadamente 430 nm (Figura 82, A e C). Também a zona correspondente às bandas Q sofre alterações significativas ao longo da titulação. Sendo mais evidente a inversão na intensidade de absorção entre a primeira ($\lambda \approx 525$ nm) e a última das bandas Q, sofrendo esta última um desvio batocrómico que varia entre 10 a 15 nm. Mais uma vez o aspeto final do espectro de absorção parece indicar a coordenação do metal no interior do macrociclo porfirínico, sem que ocorra a saída dos dois prótons N-H internos.

No que respeita ao estado excitado, observa-se para todos os ligandos uma diminuição acentuada, superior a 60%, da intensidade de emissão devido à interação ligando-metal. A

redução da intensidade de emissão induz a formação de um ponto isobéstico entre os 630 nm e 640 nm (Figura 82, B e D).

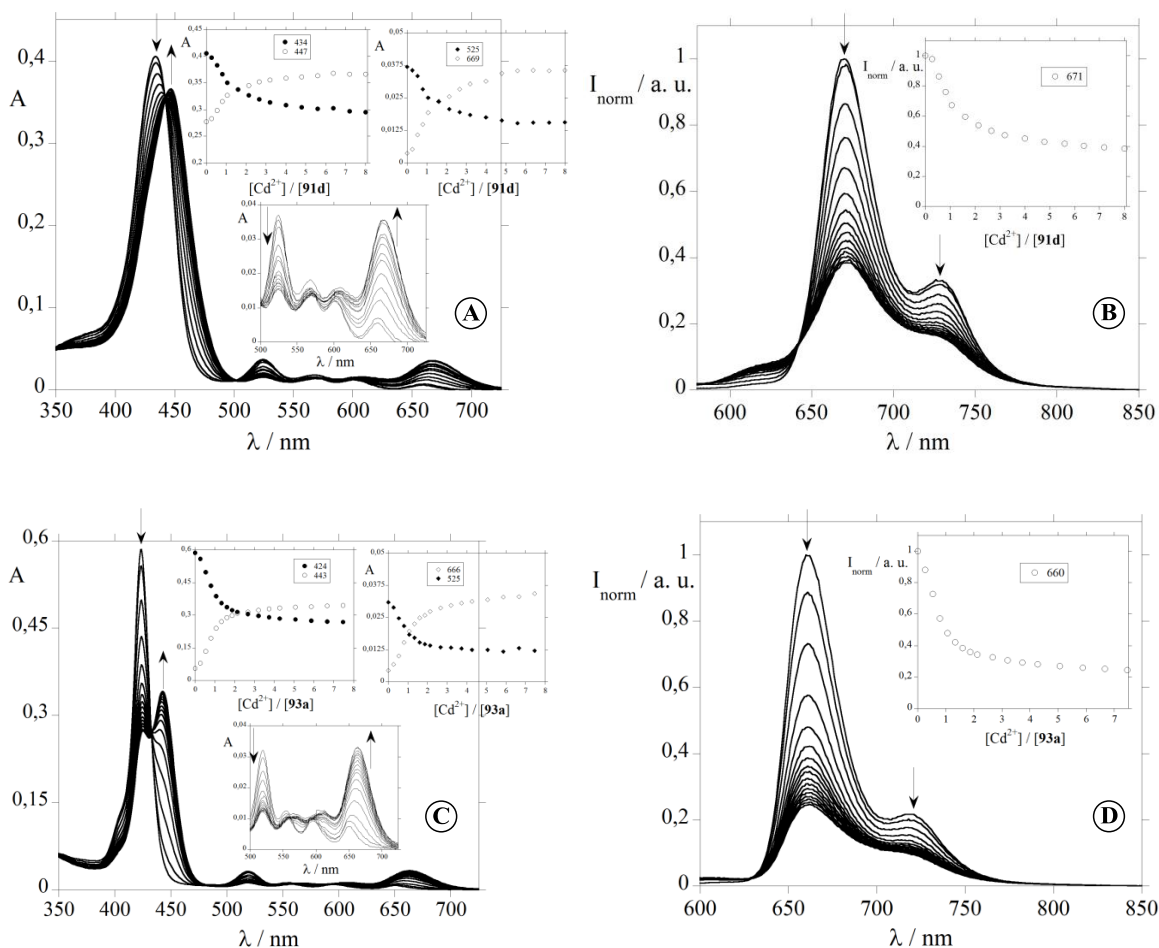


Figura 82. Titrulações espectrofotométricas (A e C) e espectrofluorimétricas (B e D) dos ligandos 91d e 93a em CHCl_3 em função da adição de Cd^{2+} em CH_3CN . Os “insets” mostram a absorção a 434, 447, 525 e 669 nm (A) e a 424, 443, 525 e 666 nm (C); e a intensidade de fluorescência normalizada a 671 nm (B) e a 660 nm (D) ($[\text{91d}] = [\text{93a}] = 2,5 \times 10^{-6} \text{ M}$, $\lambda_{\text{exc91d}} = 546 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{exc93a}} = 538 \text{ nm}$).

No entanto, é de salientar que no espectro de emissão do ligando **93c** surge uma nova banda a 611 nm, acompanhada pela diminuição da intensidade de emissão das duas bandas iniciais com máximos de emissão a 680 nm e 717 nm (Figura 83). Este comportamento, faz do ligando **93c** um quimiossensor fluorescente do tipo ratiométrico para a detecção de Cd^{2+} .

As constantes de associação e a estequiometria de cada um dos complexos formados foi também determinada e os dados obtidos estão resumidos na Tabela 23.

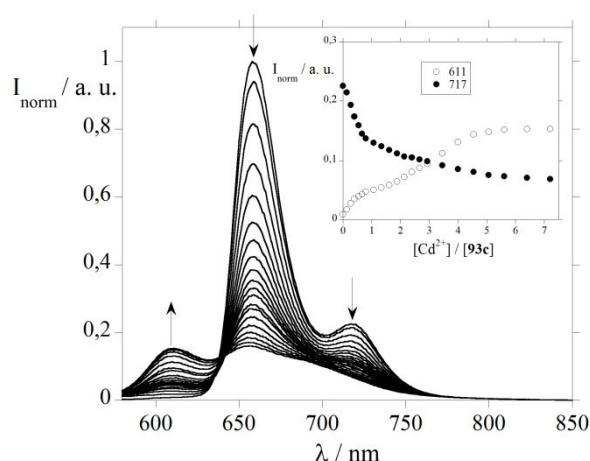


Figura 83. Titulação espectrofluorimétrica do ligando 93c em CHCl_3 em função da adição de Cd^{2+} em CH_3CN . O “inset” mostra a intensidade de fluorescência normalizada a 611 e 717 nm ($[\text{93c}] = 2,5 \times 10^{-6} \text{ M}$, $\lambda_{\text{exc93c}} = 537 \text{ nm}$).

Tabela 23. Estequiometria e constantes de associação dos complexos formados pelos ligandos 91, 93, 94 e 105 em CHCl_3 na presença do íon metálico Cd^{2+} em CH_3CN .

Entrada	Ligando	Estequiometria (M:L)	$\Sigma \log \beta$ (Abs)	$\Sigma \log \beta$ (Emiss)
1	91a	(1:1)	$6,04 \pm 1,51 \times 10^{-3}$	$5,93 \pm 2,56 \times 10^{-2}$
2	91b	(1:1)	$6,25 \pm 3,78 \times 10^{-2}$	$6,03 \pm 1,25 \times 10^{-2}$
3	91c	(1:1)	$5,86 \pm 1,47 \times 10^{-3}$	$5,58 \pm 1,60 \times 10^{-2}$
4	91d	(1:1)	$5,63 \pm 1,21 \times 10^{-3}$	$5,67 \pm 2,41 \times 10^{-2}$
5	91e	(1:1)	$6,12 \pm 1,34 \times 10^{-3}$	$5,83 \pm 9,21 \times 10^{-3}$
6	93a	(1:2)	$5,68 \pm 3,80 \times 10^{-3}$	$5,51 \pm 2,17 \times 10^{-2}$
7	93b	(1:2)	$6,27 \pm 1,75 \times 10^{-3}$	$6,09 \pm 1,18 \times 10^{-2}$
8	93c	(1:2)	$6,21 \pm 2,34 \times 10^{-3}$	$6,22 \pm 1,43 \times 10^{-2}$
9	93d	(1:2)	$6,21 \pm 5,66 \times 10^{-3}$	$5,66 \pm 2,84 \times 10^{-2}$
10	93e	(1:2)	$6,29 \pm 2,17 \times 10^{-3}$	$6,49 \pm 8,99 \times 10^{-3}$
11	94a	(1:2)	$12,42 \pm 1,34 \times 10^{-3}$	$11,15 \pm 1,66 \times 10^{-2}$
12	94b	(1:2)	$12,40 \pm 1,04 \times 10^{-3}$	$12,36 \pm 8,45 \times 10^{-3}$
13	94c	(1:2)	$11,35 \pm 1,37 \times 10^{-3}$	$11,99 \pm 3,52 \times 10^{-2}$
14	94e	(2:1)	$11,25 \pm 2,93 \times 10^{-3}$	$10,55 \pm 1,57 \times 10^{-2}$
15	105	(3:1)	$17,28 \pm 1,34 \times 10^{-3}$	$16,74 \pm 1,17 \times 10^{-2}$

Pode-se constatar que os ligandos do tipo porfirina-calcona **91** formam complexos com Cd^{2+} numa razão metal:ligando de 1:1, enquanto que são necessárias duas moléculas de ligandos do tipo porfirina-piridina **93** para coordenarem um íon de Cd^{2+} (Tabela 23, entradas 6 a 10). Também para os derivados **94a-c** a estequiometria metal:ligando é de 1:2, no entanto, uma molécula do ligando **94e** consegue coordenar dois íons de Cd^{2+} . A segunda coordenação deverá ocorrer na periferia da molécula devido à presença de um anel pirazol adjacente a um anel piridina, dando origem a um bom local de coordenação devido à presença de dois átomos de nitrogénio a três ligações de distância (semelhante à 2,2'-bipiridina, bastante usado neste tipo de estudos^{315b}). Na Figura 84, estão representados os diferentes modos de coordenação propostos para as várias estequiometrias determinadas.

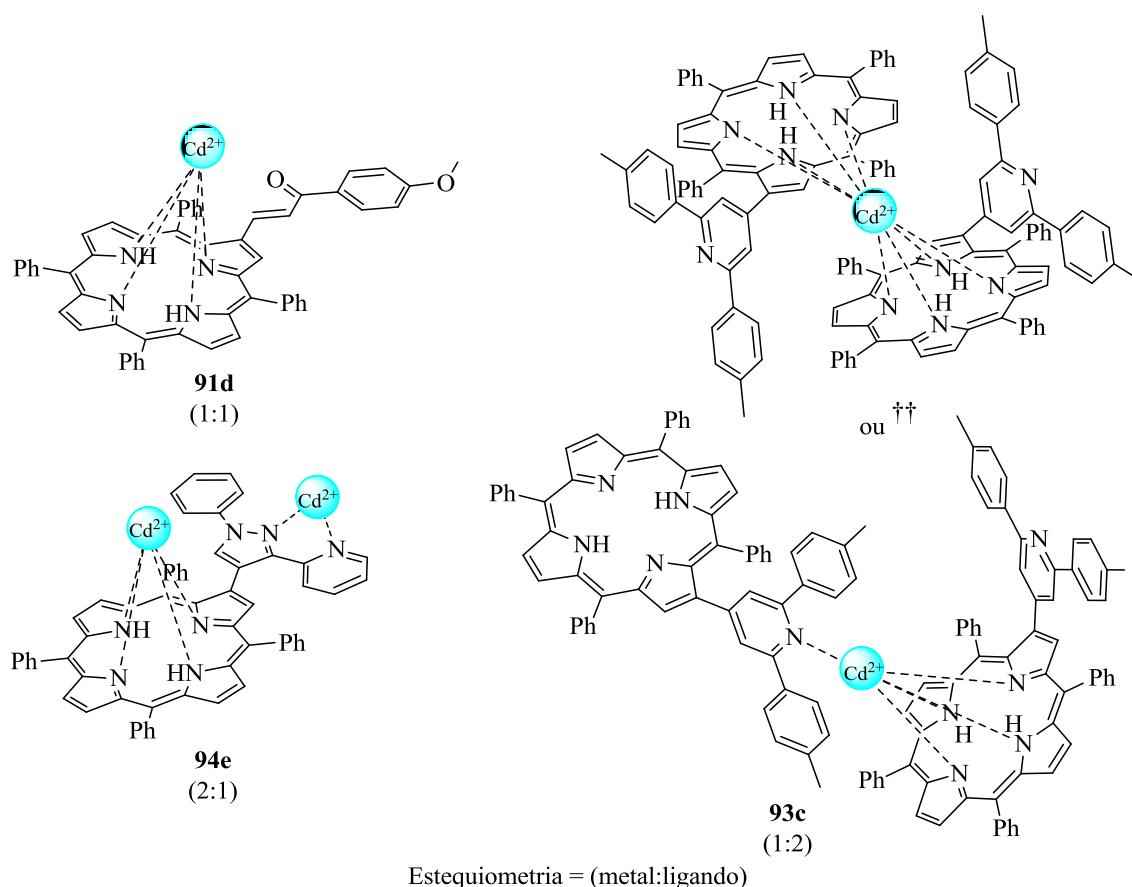


Figura 84. Modo de coordenação proposto para os complexos de Cd^{2+} com estequiometrias de 1:1, 1:2 e 2:1 (metal:ligando).^{††}

^{††} Um dos modos de coordenação proposto para os ligandos da série **93** e com uma estequiometria de 1:2 (metal:ligando) é baseado na estrutura de empacotamento cristalino obtido para os derivados **93c** e **93e** por cristalografia de raios-X (ver capítulo 4, ponto 4.6, Figura 53).

Por fim, o ligando **105** estabelece uma coordenação com Cd^{2+} numa proporção de 3:1 (metal:ligando), tal como aconteceu na presença de Cu^{2+} , logo o modo de coordenação proposto é idêntico ao proposto para este catião (ver Figura 71).

No que diz respeito às constantes de associação os complexos formados pelos ligandos **91** e **93** apresentam valores de $\Sigma \log \beta$ de aproximadamente 6. Estes valores são relativamente baixos quando comparados com os valores determinados para as constantes de associação dos complexos de cádmio formados com os ligandos da família **94**, que apresentam valores de $\Sigma \log \beta$ de aproximadamente o dobro, em torno dos 12. Esta diferença é ainda mais significativa se compararmos com o complexo formado entre o ligando **105** e Cd^{2+} que apresenta valores de constante de associação próximos de 17, pelo que se revelou mais uma vez o ligando com maiores constantes de associação.

5.4.5 Mercúrio(II)

O mercúrio é um metal pesado considerado altamente tóxico e extremamente perigoso para a saúde humana e para o meio ambiente, sendo a contaminação com este metal um problema à escala global.³⁵⁵ O mercúrio(II) (Hg^{2+}) é principalmente libertado a partir de resíduos industriais, como a combustão de carvão ou a extração de ouro.³⁵⁶ Organismos anaeróbicos convertem o mercúrio em derivados metílicos de mercúrio, que por sua vez são facilmente consumidos por bactérias, plâncton e peixes, entrando assim na cadeia alimentar.³⁵⁷ O mercúrio(II) atravessa facilmente membranas e liga-se às enzimas interrompendo funções vitais.^{355b} Ao entrar no organismo, o mercúrio pode causar graves danos em órgãos vitais como o cérebro, fígado e rins, afetar o sistema imunitário e em casos extremos conduzir à morte.^{357,358}

Do estudo realizado com este ião metálico, verificou-se que a adição de Hg^{2+} aos ligandos porfirínicos em estudo é responsável por se observar alterações significativas nos seus espectros de absorção e emissão, com destaque para os ligandos da série **92**, e em particular para o ligando **92b** (Figura 85).

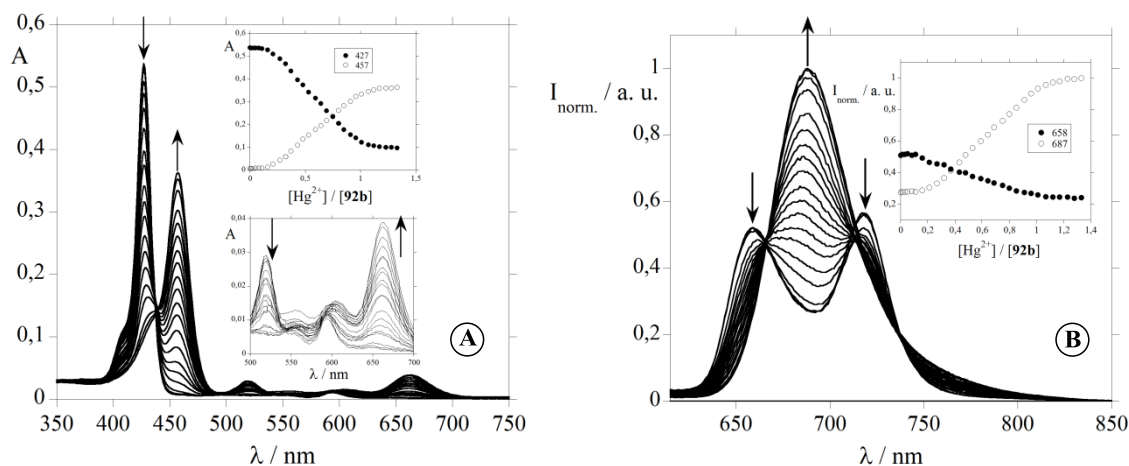


Figura 85. Titulação espectrofotométrica (A) e espectrofluorimétrica (B) do ligando **92b** em CHCl_3 em função da adição de Hg^{2+} em CH_3CN . Os “insets” mostram a absorção a 427 nm e 457 nm; e a intensidade de fluorescência normalizada a 658 e 687 nm ($[\text{92b}] = 2,5 \times 10^{-6}$ M, $\lambda_{\text{exc92b}} = 595$ nm).

Assim, após a titulação com Hg^{2+} dos ligandos da série **92**, pode-se observar nos espectros de absorção um desvio batocrômico de ≈ 30 nm da banda Soret, acompanhado pelo aparecimento de uma nova banda por volta dos 666 nm. Estas alterações são acompanhadas pela diminuição da absorção da primeira banda Q ($\lambda \approx 520$ nm) e por um desvio batocrômico de cerca de 15 nm na segunda banda Q, inicialmente centrada a ≈ 595 nm. Foi ainda observada a formação de um ponto isobéstico bem definido a 440 nm (Figura 85, A). Estas alterações devem-se, provavelmente, à coordenação do ião metálico ao par de elétrons não partilhados dos nitrogénios internos do macrociclo porfirínico.

No estado excitado, pode-se verificar a diminuição da intensidade de emissão das bandas correspondentes ao ligando na forma de base livre, concertado com um significativo aumento da emissão a 687 nm e a formação de um ponto isobéstico a ≈ 675 nm. Estas alterações na emissão, confirmam a interação do ligando com Hg^{2+} . Este significativo aumento na intensidade de emissão pode ser atribuído a uma transferência de carga do metal para o ligando do novo fluoróforo, resultante da associação metal-porfirina com um átomo de Hg^{2+} e cujo modo de coordenação proposto se encontra representado na Figura 86.

As alterações observadas nos espectros de absorção e emissão resultam também em alterações de cor a nível macroscópico, passando as soluções dos derivados **92a-e** de cor castanho para verde na presença do ião metálico Hg^{2+} ; sob a luz ultravioleta observa-se uma alteração de vermelho para roxo (Figura 86).

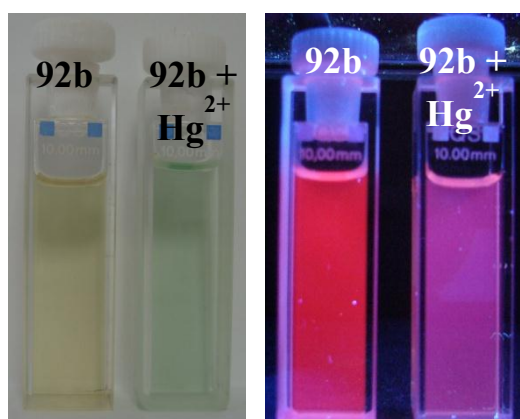
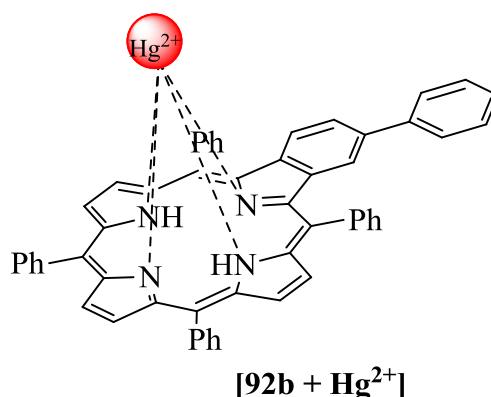


Figura 86. Modo de coordenação proposto para os complexos dos ligandos da série **92** (exemplificado para **92b**) com o íon metálico Hg^{2+} (em cima). Aparência física das soluções do ligando **92d** em CHCl_3 sob luz visível e sob luz ultravioleta, $\lambda = 365 \text{ nm}$, na ausência e presença de Hg^{2+} (5 equiv.) (em baixo).

Com base nestes resultados, os ligandos da série **92** possuem potencial para virem a ser utilizados como sondas fluorescentes para a detecção de Hg^{2+} , nomeadamente o ligando **92b** que apresenta constantes de associação de cerca 8,8, consideravelmente mais elevadas que as determinadas para os restantes ligandos desta série (Tabela 24, entradas 6 a 10), apresentando uma estequiometria de 1:1 (metal:ligando).

Os resultados obtidos nas titulações dos ligandos da série **92** com Hg^{2+} , são tanto mais relevantes, se se considerar que a maioria dos estudos descritos na literatura para sistemas capazes de efetuar o reconhecimento molecular de Hg^{2+} , são baseados em mecanismos do tipo “Turn-Off”;³⁵⁹ isto porque o Hg^{2+} atua como um supressor de fluorescência através de um efeito de acoplamento de spin-orbital.³⁶⁰

Tabela 24. Estequiometria e constantes de associação dos complexos formados pelos ligandos **91**, **92**, **93**, **94** e **105** em CHCl_3 na presença do ião metálico Hg^{2+} em CH_3CN .

Entrada	Ligando	Estequiometria (M:L)	$\Sigma \log \beta$ (Abs)	$\Sigma \log \beta$ (Emiss)
1	91a	(1:1)	$8,28 \pm 1,53 \times 10^{-3}$	$8,01 \pm 8,71 \times 10^{-3}$
2	91b	(1:1)	$7,05 \pm 2,55 \times 10^{-3}$	$7,60 \pm 2,53 \times 10^{-2}$
3	91c	(1:1)	$7,39 \pm 2,24 \times 10^{-4}$	$8,18 \pm 2,45 \times 10^{-2}$
4	91d	(1:1)	$5,81 \pm 5,81 \times 10^{-3}$	$6,02 \pm 6,67 \times 10^{-2}$
5	91e	(1:1)	$6,62 \pm 1,21 \times 10^{-3}$	$6,66 \pm 6,05 \times 10^{-3}$
6	92a	(1:1)	$4,05 \pm 1,56 \times 10^{-3}$	$4,29 \pm 1,57 \times 10^{-2}$
7	92b	(1:1)	$8,71 \pm 4,81 \times 10^{-3}$	$8,81 \pm 2,67 \times 10^{-2}$
8	92c	(1:1)	$4,94 \pm 7,98 \times 10^{-3}$	$4,81 \pm 2,30 \times 10^{-2}$
9	92d	(1:1)	$5,58 \pm 6,98 \times 10^{-3}$	$5,48 \pm 2,17 \times 10^{-2}$
10	92e	(1:1)	$5,16 \pm 7,70 \times 10^{-3}$	$4,53 \pm 3,47 \times 10^{-2}$
11	93a	(1:2)	$14,09 \pm 2,25 \times 10^{-3}$	$13,69 \pm 1,37 \times 10^{-2}$
12	93b	(1:2)	$12,71 \pm 6,53 \times 10^{-3}$	$11,40 \pm 8,87 \times 10^{-3}$
13	93c	(1:2)	$13,58 \pm 1,53 \times 10^{-3}$	$13,85 \pm 1,47 \times 10^{-2}$
14	93d	(1:2)	$11,50 \pm 1,39 \times 10^{-3}$	$11,90 \pm 1,50 \times 10^{-2}$
15	93e	(1:2)	$12,38 \pm 4,48 \times 10^{-3}$	$12,86 \pm 4,44 \times 10^{-2}$
16	94a	(1:2)	$13,29 \pm 2,01 \times 10^{-3}$	$13,51 \pm 2,43 \times 10^{-2}$
17	94b	(1:2)	$13,34 \pm 3,53 \times 10^{-3}$	$13,71 \pm 2,22 \times 10^{-2}$
18	94c	(1:2)	$11,71 \pm 2,10 \times 10^{-3}$	$12,11 \pm 1,77 \times 10^{-2}$
19	94e	(2:1)	$12,04 \pm 2,61 \times 10^{-3}$	$12,14 \pm 1,13 \times 10^{-2}$
20	105	(3:1)	$18,28 \pm 6,52 \times 10^{-3}$	$18,89 \pm 1,13 \times 10^{-2}$

Nas titulações dos restantes ligandos com Hg^{2+} , apesar de se verificar um comportamento idêntico ao descrito para a série de ligandos **92**, no estado fundamental (absorção) (Figura 87, A e C e Figura 88, A), foram observados comportamentos distintos no estado excitado (Figura 87, B e D e Figura 88, B).

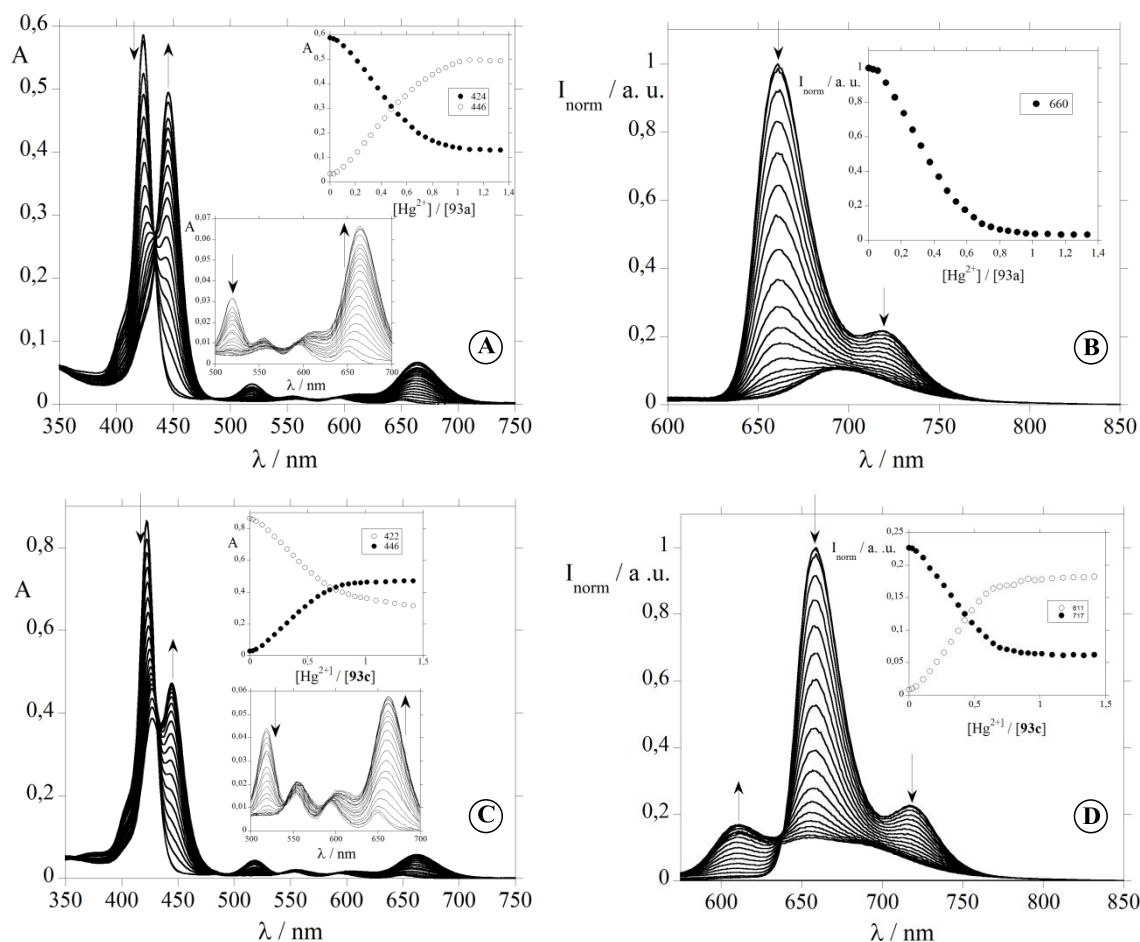


Figura 87. Títulações espectrofotométricas (A e C) e espectrofluorimétricas (B e D) dos ligandos 93a e 93c em CHCl_3 em função da adição de Hg^{2+} em CH_3CN . Os “insets” mostram a absorção a 424 e 446 nm (A) e a 422 e 446 nm (C); e a intensidade de fluorescência normalizada a 660 nm (B) e a 611 e 717 nm (D) ($[\text{93a}] = [\text{93c}] = 2,5 \times 10^{-6} \text{ M}$, $\lambda_{\text{exc93a}} = 538 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{exc93c}} = 537 \text{ nm}$).

No caso dos ligandos da série **91** e alguns da série **93** (a, b e e), foi observada uma acentuada supressão da intensidade de emissão (Figura 87, B), enquanto que com os ligandos **93c** e **93d** a diminuição de intensidade das duas bandas de emissão, correspondentes aos ligandos na forma de base livre inicial, é acompanhada pelo aparecimento da uma nova banda de emissão característica do complexo formado a $\approx 610 \text{ nm}$ (Figura 87, D). Por outro lado, no caso dos ligandos da série **94** observa-se o aparecimento de uma nova banda de emissão a cerca dos 700 nm (Figura 88, B).

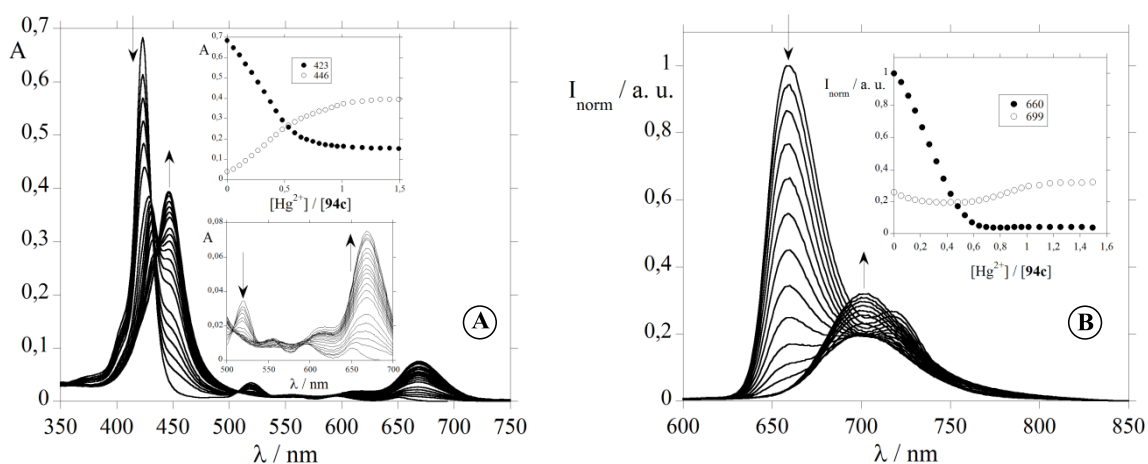


Figura 88. Titulação espectrofotométrica (A) e espectrofluorimétrica (B) do ligando **94c** em CHCl_3 em função da adição de Hg^{2+} em CH_3CN . Os “insets” mostram a absorção a 423 e 446 nm; e a intensidade de fluorescência normalizada a 660 e 699 nm ($[\text{94c}] = 2,5 \times 10^{-6} \text{ M}$, $\lambda_{\text{exc94c}} = 538 \text{ nm}$).

Da análise da Tabela 24, verifica-se mais uma vez que o ligando **105** é o que apresenta constante de associação mais elevadas, $18 < \Sigma \log \beta < 19$, para o complexo formado com Hg^{2+} ; sendo a estequiometria idêntica à apresentada com os restantes catiões metálicos, 3:1 (metal:ligando). É possível ainda concluir, pela análise das entradas 11 a 19 da Tabela 24, que os ligandos das séries **93** e **94** têm, sensivelmente, a mesma afinidade para formarem complexos com Hg^{2+} , apresentando constantes de associação da mesma ordem de grandeza (≈ 12).

A estequiometria apresentada pelos complexos dos ligandos da série **91**, **93** e **94** é idêntica à apresentada pelos mesmos ligandos na presença de Cd^{2+} , sendo os modos de coordenação provavelmente análogos (ver Figura 84).

Na Figura 89, são apresentadas as alterações de cor da solução do ligando **93e**, um dos poucos que interage com todos os catiões em estudo, sob luz visível e sob luz ultravioleta. É possível observar alterações de cor em ambos os casos, sendo bastante evidente a supressão de emissão na imagem à direita, quando o ligando se encontra na presença dos iões metálicos Hg^{2+} e Cu^{2+} .

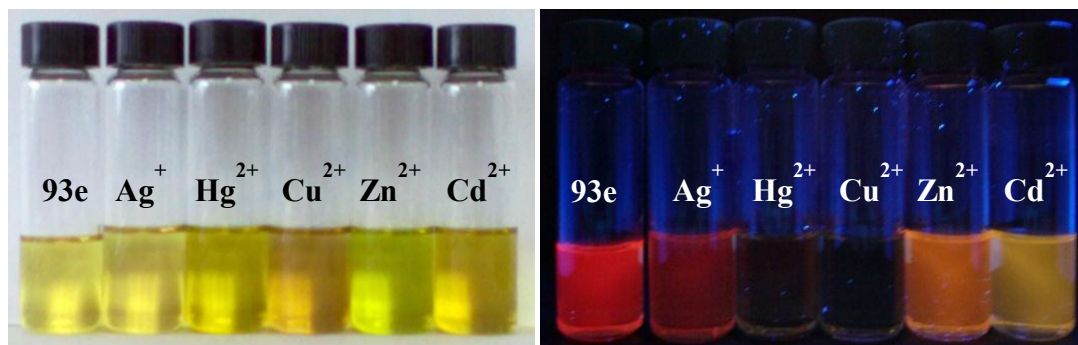


Figura 89. Alterações de cor sob luz visível, (esquerda) e sob luz ultravioleta, $\lambda = 365$ nm, (direita) da solução contendo o ligando 93e em CHCl_3 com a adição de 5 equiv. dos diferentes cátions metálicos.

Sabendo-se que os nitrogénios internos do macrociclo porfirínico sofrem facilmente protonação em meio ácido,³³⁴ decidiu-se titular alguns dos compostos com uma solução de ácido metanossulfónico ($[\text{H}^+] = 1,0 \times 10^{-4}$ M), com o objetivo de demonstrar que a coordenação do cátion metálico nos nitrogénios internos do macrociclo porfirínico ocorre, na maioria dos casos, sem a saída dos dois hidrogénios internos do macrociclo. É importante relembrar, que os espectros de absorção referidos são caracterizados pelo desvio batocrómico da banda Soret para a zona dos 450 nm e uma intensa banda de absorção próxima dos 670 nm (ver a título de exemplo as Figura 87 (A e C) ou Figura 88 (A)).

Após a titulação espectrofotométrica de alguns dos ligandos em estudo com ácido, observa-se que a interação dos ligandos com H^+ induz exatamente o mesmo comportamento no espectro de absorção (Figura 90). Estes resultados, estão em total conformidade com os descritos por outros autores³⁶¹ e mais uma vez sugerem que a coordenação do cátion metálico ocorre no interior do macrociclo porfirínico sem a desprotonação dos nitrogénios internos.

Estes resultados, vêm assim reforçar as conclusões retiradas dos resultados das titulações espectrofotométricas dos ligandos com Hg^{2+} , Cd^{2+} e algumas com Zn^{2+} , de que a coordenação do metal com o ligando ocorre no interior do macrociclo porfirínico sem a saída dos prótons internos.

O facto das propriedades fotofísicas dos derivados estudados serem alteradas na presença de prótons é um dado que deve ser salientado, isto devido à elevada relevância que os prótons têm em muitos processos biológicos essenciais.^{334a}

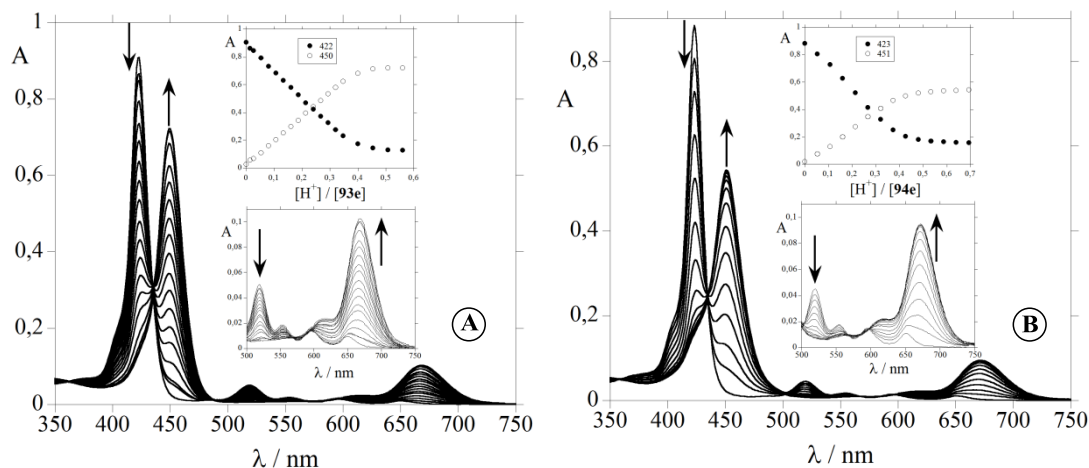


Figura 90. Titulação espectrofotométrica dos ligandos 93e (A) e 94e (B) em CHCl_3 em função da adição de H^+ em CH_3CN . Os “insets” mostram a absorção a 422 nm e 450 nm (A) e a 423 nm e 451 nm ($[\text{93e}] = [\text{94e}] = 2,5 \times 10^{-6} \text{ M}$, $\lambda_{\text{exc93e}} = 546 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{exc94e}} = 538 \text{ nm}$).

Foram ainda realizadas titulações dos ligandos em estudo com aniões, nomeadamente OH^- , F^- e CN^- , através da adição de alíquotas dos respetivos sais de tetrabutylamónio em CH_3CN a soluções dos ligandos em CHCl_3 . Estes testes foram realizados efetuando adições de grande excesso de anião (30 equiv.) e em nenhum dos casos se observou qualquer alteração quer nos espectros de absorção quer de emissão dos ligandos. Pelo que daqui se conclui que os ligandos em estudo não têm a capacidade de agir como sensores de aniões.

Foi ainda estudada a capacidade dos precursores TPP e a 2-formil-TPP **95** efetuarem o reconhecimento molecular dos iões metálicos em estudo.

Os estudos, mostraram que a quantidade de catião metálico detetada pelos dois precursores é bastante inferior (em alguns casos cerca de dez vezes menor) à detetada pelos ligandos *beta* funcionalizados **91-94** e **105**. Dito de outra forma, a sensibilidade dos ligandos preparados **91-94** e **105** é bastante maior que a dos seus precursores. Da análise dos resultados obtidos (Tabela 25) pode-se concluir ainda, que a utilização da **TPP** e da 2-formil-TPP **95** para a deteção dos iões metálicos em estudo, apresenta, em geral, valores de constante de associação mais baixos, quando comparados com os valores obtidos para os derivados funcionalizados **91-94** e **105**.

Tabela 25. Estequiometria e constantes de associação dos complexos formados pelos ligandos TPP e 2-formil-TPP **95 em CHCl₃ na presença dos diferentes iões metálicos em CH₃CN.**

Entrada	Ligando	Estequiometria (M:L)	$\Sigma \log \beta$ (Abs)	$\Sigma \log \beta$ (Emiss)
1	TPP	Cu ²⁺ (1:1)	$5,05 \pm 8,11 \times 10^{-3}$	$5,82 \pm 1,38 \times 10^{-2}$
2		Ag ⁺	- ^a	- ^a
3		Zn ²⁺ (1:1)	$5,52 \pm 6,11 \times 10^{-3}$	$6,09 \pm 1,12 \times 10^{-2}$
4		Cd ²⁺ (1:1)	$6,58 \pm 3,98 \times 10^{-3}$	$6,40 \pm 5,71 \times 10^{-3}$
5		Hg ²⁺ (1:1)	$7,42 \pm 9,35 \times 10^{-3}$	$7,17 \pm 2,09 \times 10^{-2}$
6	95	Cu ²⁺ (1:1)	$5,71 \pm 2,20 \times 10^{-3}$	$6,03 \pm 2,96 \times 10^{-2}$
7		Ag ⁺	- ^a	- ^a
8		Zn ²⁺ (1:1)	$3,86 \pm 9,55 \times 10^{-3}$	$4,38 \pm 2,63 \times 10^{-2}$
9		Cd ²⁺	- ^a	- ^a
10		Hg ²⁺ (1:1)	$7,16 \pm 2,42 \times 10^{-3}$	$6,82 \pm 2,17 \times 10^{-2}$

^a - não observada interação ligando-metal

Em termos espectroscópicos, observou-se que após as titulações espectrofotométricas dos ligandos **TPP** e 2-formil-TPP **95** com os catiões metálicos, o respetivo complexo formado induz a uma transformação no espectro de absorção, idêntica ao apresentado na Figura 90 para a titulação dos ligandos **93e** e **94e** com H⁺. Este facto, reforça a hipótese anteriormente descrita de que a coordenação dos catiões metálicos, na maioria dos casos, ocorre no interior do macrociclo porfirínico sem a saída dos hidrogénios internos. No estado excitado, foi observada uma supressão da intensidade de emissão relativamente aos espectros iniciais dos ligandos TPP e 2-formil-TPP **95** após a adição dos vários catiões metálicos.

5.5 Estudos de reconhecimento molecular em fase gasosa e usando suportes sólidos

Depois de se testar a potencialidade dos ligandos porfirínicos como quimiossensores de cátions metálicos em solução, decidiu-se estudar a sua capacidade para efetuarem o reconhecimento molecular de cátions metálicos em fase gasosa e no estado sólido.

5.5.1 Reconhecimento molecular em fase gasosa

Com o objetivo de explorar a capacidade dos ligandos que se mostraram mais promissores em fase homogênea, decidiu-se analisar a sua interação em fase gasosa com os cátions metálicos Cu^{2+} , Ag^+ , Zn^{2+} , Cd^{2+} e Hg^{2+} por MALDI-TOF. Assim, foram selecionados três ligandos (L) da série **91** (**b**, **d** e **e**) e dois de cada uma das séries **92** (**b** e **e**), **93** (**b** e **e**) e **94** (**b** e **e**). Estes ligandos foram estudados utilizando razões molares metal/ligando de 2:1, 1:1 e 1:2. Foi ainda analisado o ligando **105**, usando as razões molares metal/ligando de 1:1, 2:1 e 3:1.

Os estudos em fase gasosa com os cátions metálicos foram realizados utilizando duas abordagens diferentes para a deposição do ligando e do cátion metálico na placa de espectrometria de massa: o método "dried-droplet" e o método denominado por "layer-by-layer" (ver ponto **5.7.3** da secção experimental). Em ambas as abordagens, os ligandos foram dissolvidos em clorofórmio e os sais metálicos em acetonitrilo.

Este estudo, teve início com o registro do espectro de MALDI-TOF do ligando. De um modo geral, o pico correspondente ao ligando surge com um m/z correspondente à espécie $[\text{L}+\text{H}]^+$. A exceção foi o ligando **92b**, que apresenta um pico com 100% de intensidade atribuído à espécie $[\text{92b}+2\text{H}]^{++}$ e os ligandos da série **93** (**b** e **e**) que apresentam picos com 100% de abundância relativa correspondentes às respetivas espécies $[\text{L}]^{++}$.

O estudo dos ligandos selecionados com cátions metálicos, realizados na fase gasosa, apresenta algumas relações com a química de coordenação encontrada em solução. No entanto, em alguns casos, os ligandos apresentaram comportamentos distintos dos observados nos estudos anteriores.

A título de exemplo, encontram-se apresentados na Tabela 26 os dados obtidos pelos dois métodos utilizados nas experiências realizadas com o ligando **92b** e os vários cátions

metálicos por MALDI-TOF-MS. Em ambos os métodos, para este ligando e para todos os restantes, a porfirimina atua como matriz interna

Tabela 26. Picos mais significativos observados nos estudos de MALDI-TOF-MS com cátions metálicos e o ligando **92b.**

Metal	Estequiometria Metal:Ligando	“Dried-droplet”		“Layer-by-Layer”	
		m/z	Intensidade relativa (%)	m/z	Intensidade relativa (%)
Zn ²⁺	1:1	742,22	100,0 [92b +2H] ⁺⁺	742,22	100,0 [92b +2H] ⁺⁺
		804,26	69,0 [92b +Zn(II)] ⁺⁺	804,19	29,0 [92b +Zn(II)] ⁺⁺
	2:1	742,22	50,0 [92b +2H] ⁺⁺	742,22	100,0 [92b +2H] ⁺⁺
		805,25	100,0 [92b +Zn(II)] ⁺⁺	804,08	29,0 [92b +Zn(II)] ⁺⁺
Hg ²⁺	1:1	742,22	100,0 [92b +2H] ⁺⁺	742,22	100,0 [92b +2H] ⁺⁺
				939,46	35,0 [(92b -2H)+Hg(II)] ⁺⁺
	2:1	742,22	100,0 [92b +2H] ⁺⁺	742,22	100,0 [92b +2H] ⁺⁺
Cu ²⁺	1:1	801,24	100,0 [(92b -2H)+Cu(II)] ⁺⁺	742,22	37,0 [92b +2H] ⁺⁺
				801,24	100,0 [(92b -2H)+Cu(II)] ⁺⁺
	2:1	801,24	100,0 [(92b -2H)+Cu(II)] ⁺⁺	801,11	100,0 [(92b -2H)+Cu(II)] ⁺⁺
Cd ²⁺	1:1	742,22	100,0 [92b +2H] ⁺⁺	742,22	100,0 [92b +2H] ⁺⁺
		854,30	21,0 [(92b +Cd(II))] ⁺⁺	854,29	45,0 [(92b +Cd(II))] ⁺⁺
	2:1	742,22	100,0 [92b +2H] ⁺⁺	742,22	100,0 [92b +2H] ⁺⁺
		854,30	48,0 [(92b +Cd(II))] ⁺⁺	854,13	11,0 [92b +Cd(II)] ⁺⁺
Ag ⁺	1:1	741,21	100,0 [92b +H] ⁺	741,20	72,0 [92b +H] ⁺
		847,27	81,0 [(92b +Ag(I))] ⁺	847,07	100,0 [(92b +Ag(I))] ⁺
	2:1	741,20	72,0 [92b +H] ⁺		
		847,25	100,0 [(92b +Ag(I))] ⁺	847,25	100,0 [(92b +Ag(I))] ⁺

Como se pode constatar pela análise da Tabela 26, o ligando do tipo benzoporfirimina **92b**, mas também o ligando **92e**, apresentaram um comportamento na presença dos cátions Cu²⁺ e Zn²⁺ idêntico ao registado nas titulações em solução com os mesmos cátions metálicos. Constata-se que na presença de Cu²⁺ ocorre a substituição dos dois prótons internos pelo átomo de cobre, [(**92b**-2H)+Cu(II)]⁺⁺. No entanto, no caso da titulação com Zn²⁺, a coordenação deste ao ligando ocorre sem a saída dos dois prótons do interior do macrociclo porfirínico, sendo o pico com maior abundância relativa o correspondente à formação do complexo [**92b**+Zn(II)]⁺⁺.

Na Figura 91, estão representados os espectros de MALDI-TOF-MS do ligando **92b** e após a adição de um equivalente de $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

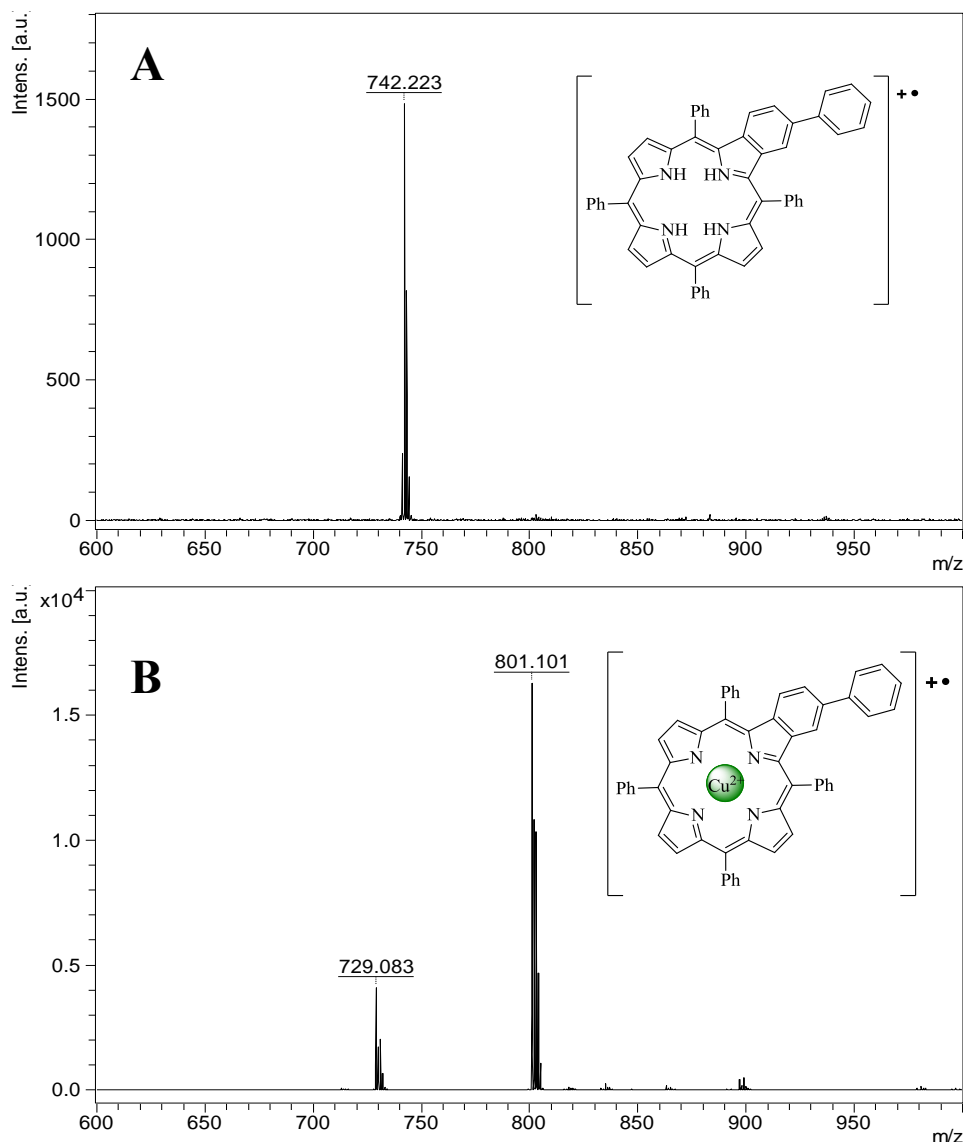


Figura 91. Espectro de massa MALDI-TOF do composto **92b** antes (A) e depois (B) da adição de 1 equiv. de $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ pelo método “dried-droplet”.

Em ambos os casos (**92b** e **92e**), a adição de cátion metálico na proporção de 2:1 em relação ao ligando não se refletiu na geração de qualquer pico que pudesse ser atribuído à formação de espécies dinucleares. Facto esse, que está também em concordância com os resultados obtidos nos estudos realizados em solução.

Os ligandos das séries **91**, **93** e **94** apresentam resultados muito semelhantes entre si. De um modo geral, os ligandos seleccionados destas três séries interagem na fase gasosa com

todos os catiões metálicos em estudo. Além disso, e tal como para os ligandos da série **92**, nos casos das titulações com os ligandos **91** (**b**, **d** e **e**), **93** (**b** e **e**) e **94b** não se observou a formação de picos com m/z correspondentes a espécies dinucleares. No entanto, e tal como se tinha observado em solução, o ligando **94e** tem também a capacidade de formar espécies dinucleares (dois metais para um ligando), nomeadamente com Zn^{2+} , Cu^{2+} e Ag^+ ; em alguns casos com abundâncias relativas superiores a 95% (ver Tabela 27). No caso das titulações com Cd^{2+} e Hg^{2+} , apenas foram detetados os picos com m/z correspondentes às respetivas espécies mononucleares, $[\text{L}+\text{M(II)}]^+$.

Tabela 27. Picos mais significativos observados nos estudos de MALDI-TOF-MS com catiões metálicos e o ligando **94e**.

Metal	Estequiometria (M:L)	“Dried-droplet”		“Layer-by-Layer”	
		m/z	Intensidade relativa (%)	m/z	Intensidade relativa (%)
Zn^{2+}	1:2	833,26	100,0 $[\text{94e}]^{++}$	832,91	100,0 $[\text{94e}]^{++}$
		896,17	5,3 $[\text{94e}+\text{Zn(II)}]^{++}$	895,79	43,3 $[\text{94e}+\text{Zn(II)}]^{++}$
		960,08	6,3 $[(\text{94e}-2\text{H})+2\text{Zn(II)}]^{++}$		
	1:1	833,26	93,2 $[\text{94e}]^{++}$	832,94	100,0 $[\text{94e}+2\text{H}]^{++}$
		896,17	100,0 $[\text{94e}+\text{Zn(II)}]^{++}$	896,82	43,5 $[\text{94e}+\text{Zn(II)}]^{++}$
		960,08	46,50 $[(\text{94e}-2\text{H})+2\text{Zn(II)}]^{++}$		
	2:1	834,25	46,9 $[\text{94e}+\text{H}]^+$	-	-
		896,15	100,0 $[\text{94e}+\text{Zn(II)}]^{++}$		
		960,08	79,1 $[(\text{94e}-2\text{H})+2\text{Zn(II)}]^{++}$		
Cu^{2+}	1:2	833,25	69,6 $[\text{94e}]^{++}$	833,00	14,0 $[\text{94e}]^{++}$
		896,17	100,0 $[(\text{94e}+\text{Cu(II)})]^{++}$	893,88	100,0 $[(\text{94e}-2\text{H})+\text{Cu(II)}]^{++}$
		957,08	96,3 $[(\text{94e}-2\text{H})+2\text{Cu(II)}]^{++}$	956,78	29,5 $[(\text{94e}-2\text{H})+2\text{Cu(II)}]^{++}$
	1:1	833,24	14,0 $[\text{94e}]^{++}$	893,85	100,0 $[(\text{94e}-2\text{H})+\text{Cu(II)}]^{++}$
		896,18	52,5 $[\text{94e}+\text{Cu(II)}]^{++}$	956,75	88,7 $[(\text{94e}-2\text{H})+2\text{Cu(II)}]^{++}$
		957,06	100,0 $[(\text{94e}-2\text{H})+2\text{Cu(II)}]^{++}$		
	2:1	894,18	100,0 $[(\text{94e}-2\text{H})+\text{Cu(II)}]^{++}$	893,82	100,0 $[(\text{94e}-2\text{H})+\text{Cu(II)}]^{++}$
		957,11	83,1 $[(\text{94e}-2\text{H})+2\text{Cu(II)}]^{++}$	956,72	78,0 $[(\text{94e}-2\text{H})+2\text{Cu(II)}]^{++}$
Ag^+	1:2	833,27	37,7 $[\text{94e}]^{++}$	833,27	33,8 $[\text{94e}]^{++}$
		940,16	100,0 $[(\text{94e}+\text{Ag(I)})]^+$	939,81	100,0 $[(\text{94e}+\text{Ag(I)})]^+$
		1048,06	8,8 $[(\text{94e}+2\text{Ag(I)})+\text{H}]^+$	1047,66	14,6 $[(\text{94e}+2\text{Ag(I)})+\text{H}]^+$
	1:1	833,25	33,1 $[\text{94e}]^{++}$	832,93	9,4 $[\text{94e}]^{++}$
		940,13	100,0 $[(\text{94e}+\text{Ag(I)})]^+$	939,78	100,0 $[(\text{94e}+\text{Ag(I)})]^+$
		1048,03	13,3 $[\text{94e}+2\text{Ag(I)})+\text{H}]^+$	1046,64	11,3 $[(\text{94e}+2\text{Ag(I)})]^{++}$
	2:1	833,26	19,7 $[\text{94e}]^{++}$	939,77	100,0 $[(\text{94e}+\text{Ag(I)})]^+$
		940,14	100,0 $[(\text{94e}+\text{Ag(I)})]^+$	1046,63	4,3 $[(\text{94e}+2\text{Ag(I)})]^{++}$
		1047,03	16,0 $[(\text{94e}+2\text{Ag(I)})]^{++}$		

Já para os restantes ligandos, **91** (**b**, **d** e **e**), **93** (**b** e **e**) e **94b**, pode-se constatar que a adição dos catiões metálicos na fase gasosa levam à formação dos picos com m/z

correspondentes às respetivas espécies $[(\mathbf{L}-2\text{H})+\text{M}(\text{II})]^{+*}$, quando na presença de Cu^{2+} , Zn^{2+} e Hg^{2+} . Assim, a coordenação com estes três metais na fase gasosa induz a saída de dois prótons, que provavelmente, serão os dois prótons do interior do macrociclo porfirínico. Estes resultados, nomeadamente os obtidos para todos os ligandos na presença de Cu^{2+} e do ligando **91d** na presença de Zn^{2+} , estão em completa consonância com os obtidos em solução. Já nos estudos destes ligandos em fase gasosa com Hg^{2+} verificou-se a formação da respetiva espécie $[(\mathbf{L}-2\text{H})+\text{Hg}(\text{II})]^{+*}$, ao contrário do que ocorreu em solução, em que se formaram as espécies $[\mathbf{L}+\text{Hg}(\text{II})]$.

A adição de Cd^{2+} e Ag^{+} conduzem à formação de espécies do tipo $[\mathbf{L}+\text{M}(\text{II})]^{+*}$, o que indica que a formação do complexo ocorre em fase gasosa, sem a saída de qualquer próton. Estes dados, estão mais uma vez em total concordância com os resultados descritos para as titulações com os mesmos catiões metálicos em solução.

Por fim, nos estudos do dímero **105** com os catiões metálicos em fase gasosa, observou-se a formação de espécies trinucleares, do tipo $[(\mathbf{105}-4\text{H})+3\text{Cu}(\text{II})]^{+*}$ e $[(\mathbf{105}+3\text{Ag}(\text{I}))^{+}$, embora com abundâncias relativas baixas, quando comparadas com as espécies mono- e dinucleares, e apenas para os catiões metálicos do grupo 11, $\text{Cu}(\text{II})$ e $\text{Ag}(\text{I})$ (Figura 92). Para os restantes iões metálicos em estudo, foi apenas observada a formação de picos com m/z correspondentes às respetivas espécies mono- e dinucleares. Estas espécies são do tipo $[(\mathbf{105}-2\text{H})+\text{M}(\text{II})]^{+*}$ e $[(\mathbf{105}-4\text{H})+2\text{M}(\text{II})]^{+*}$, no caso das titulações em que o ligando **105** se encontra na presença dos catiões metálicos Zn^{2+} e Hg^{2+} , e do tipo $[(\mathbf{105}+\text{Cd}(\text{II}))^{+*}$ e $[(\mathbf{105}+2\text{Cd}(\text{II}))^{+*}$, nas titulações com Cd^{2+} .

É de realçar, que nos estudos realizados com o ligando **105** com todos os metais, o pico atribuído ao ligando na forma de base livre passa a ter uma abundância relativa bastante baixa após a titulação em que foi usada uma razão metal/ligando de 2:1.

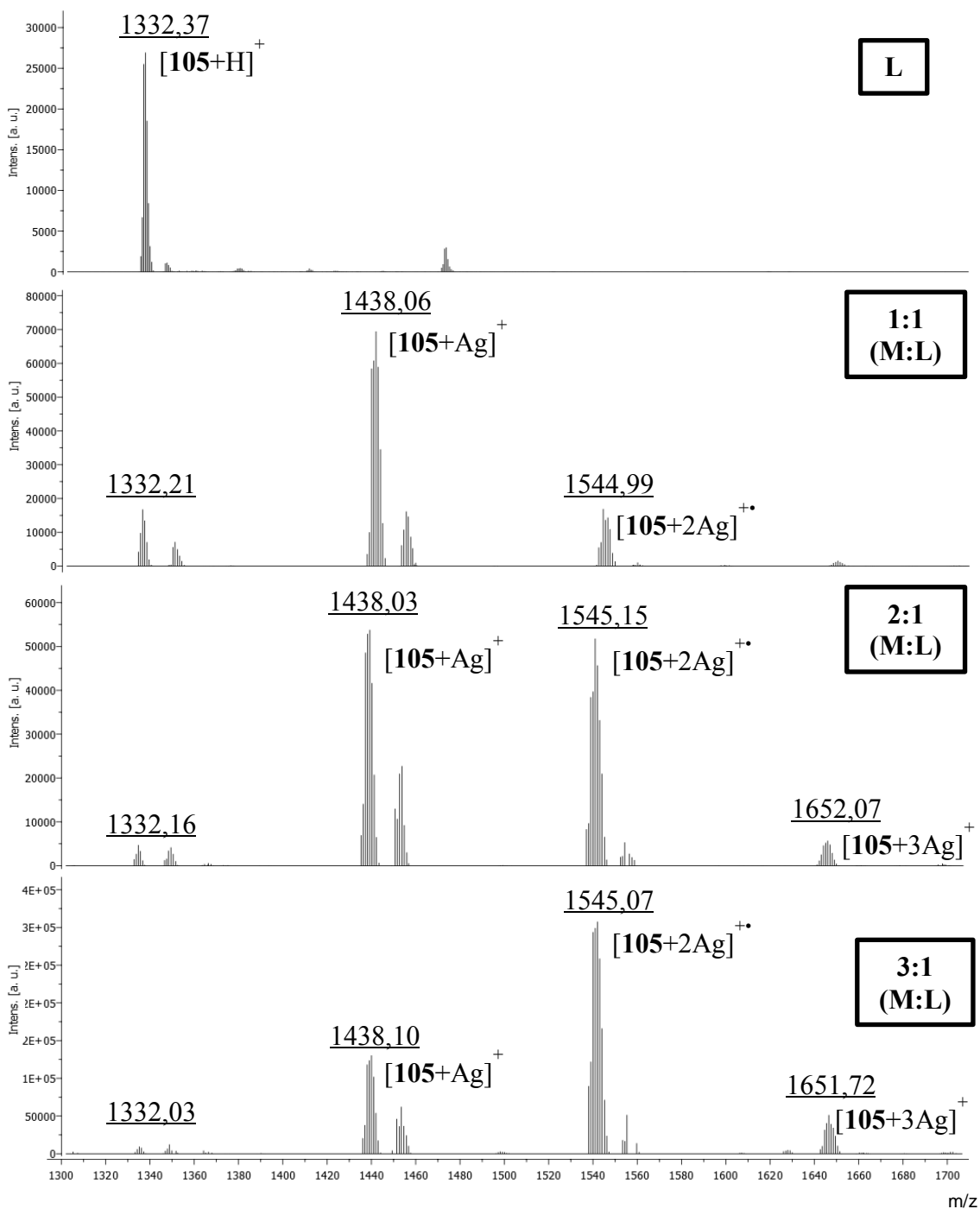


Figura 92. Estudos de massa MALDI-TOF-MS do ligando 105 com diferentes adições de Ag⁺ pelo método “Layer-by-Layer”.

5.5.2 Reconhecimento molecular usando suportes sólidos

Tendo em mente futuras aplicações destes ligandos como sensores, decidiu-se estudar a viabilidade da sua aplicação/utilização como quimiossensores de cátions metálicos no

estado sólido. Para tal, foram preparados polímeros de poli(metacrilato de metilo) (PMMA) de baixo custo, dopados com os ligandos **91d**, **92b**, **93a**, **93e**, **94b** e **105** e na ausência de água. Esta é uma estratégia bastante simples e largamente aplicada para complexos emissivos de lantanídeos que aumenta a luminescência e brilho na ausência de água.³⁶² Esta estratégia permite avaliar o potencial destes novos materiais híbridos orgânicos-inorgânicos e avaliar a potencialidade para serem explorados como sensores de cátions metálicos.

Para desenvolver este tipo de estudos, as propriedades de emissão de fluorescência dos polímeros dopados com os ligandos selecionados foram estudados utilizando um espectrofluorímetro com uma fibra ótica de feixe duplo acoplada.

Começou-se por traçar os espectros de emissão dos novos filmes de PMMA preparados. De uma forma geral, os filmes dopados com os ligandos selecionados apresentam espectros de emissão bastante semelhantes entre si. Estes possuem máximos de emissão a comprimentos de onda que variam entre os 716 e 731 nm (ver Figura 93 e Tabela 28).

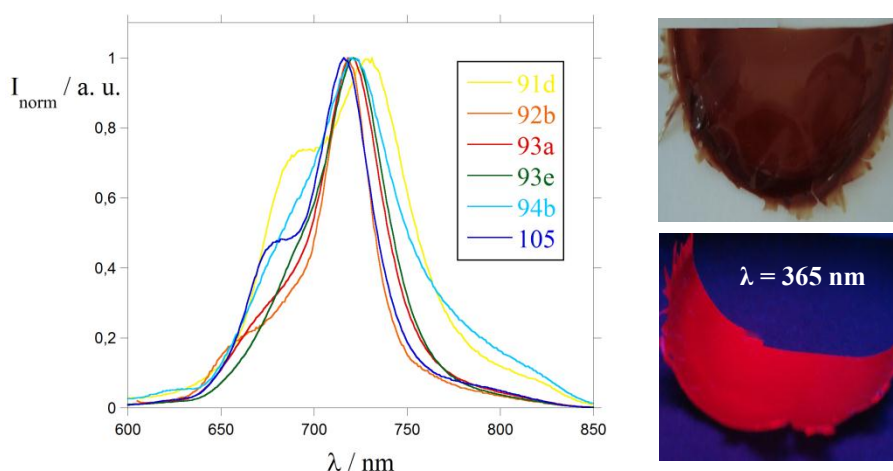


Figura 93. Espectros de emissão dos filmes de PMMA dopados com os ligandos preparados (esquerda). Aparência física do filme de PMMA dopado com o ligando **93a** sob luz visível e sob luz ultravioleta, $\lambda = 365$ nm (direita).

Verificou-se ainda, que em termos macroscópicos o aspeto físico dos filmes de PMMA dopados era idêntico para todos os ligandos preparados, apresentando um tom castanho a olho nu e uma coloração avermelhada, quanto exposto a luz ultravioleta.

Tabela 28. Dados espectroscópicos dos filmes de PMMA dopados com os ligandos porfirínicos selecionados.

Entrada	Ligando	λ_{exc} / nm	Emiss. / nm
1	91d	548	731
2	92b	595	718
3	93a	538	720
4	93e	546	721
5	94b	539	720
6	105	536	716

Para testar a permeabilidade dos filmes de PMMA dopados com os vários ligandos aos cátions metálicos, estes foram mergulhados em soluções aquosas dos respectivos sais metálicos na concentração de $1,0 \times 10^{-3}$ M à temperatura ambiente ($T = 298$ K). Os filmes foram imersos por períodos de tempo pré-estabelecidos e após esse período de tempo o filme foi removido, seco, registada a sua emissão e o processo repetido.

Nem todos os filmes de PMMA preparados, nomeadamente os dopados com os ligandos **93a** e **93e**, revelaram alterações na intensidade de emissão. Ou seja, não se observaram nestes casos interação com algum dos cátions metálicos em solução aquosa ao longo do tempo. No entanto, em alguns dos filmes de PMMA as alterações observadas foram bastante significativas.

Assim, apesar dos filmes de PMMA dopados com os ligandos **91d** e **105** não mostrarem alterações na intensidade de emissão quando na presença de Cu^{2+} , Ag^+ , Zn^{2+} e Cd^{2+} , na presença de uma solução aquosa de Hg^{2+} observou-se uma acentuada supressão da intensidade de emissão dos polímeros de PMMA dopados com estes dois ligandos (Figura 94). A emissão do filme de PMMA dopado com o ligando **91d** decaiu cerca de 31% (Figura 94, A), enquanto no caso do filme dopado com o ligando **105** foi observado um decréscimo de 40% (Figura 94, B). Estes resultados, mostram uma óbvia interação dos filmes de PMMA dopados com estes dois ligandos e Hg^{2+} aquoso.

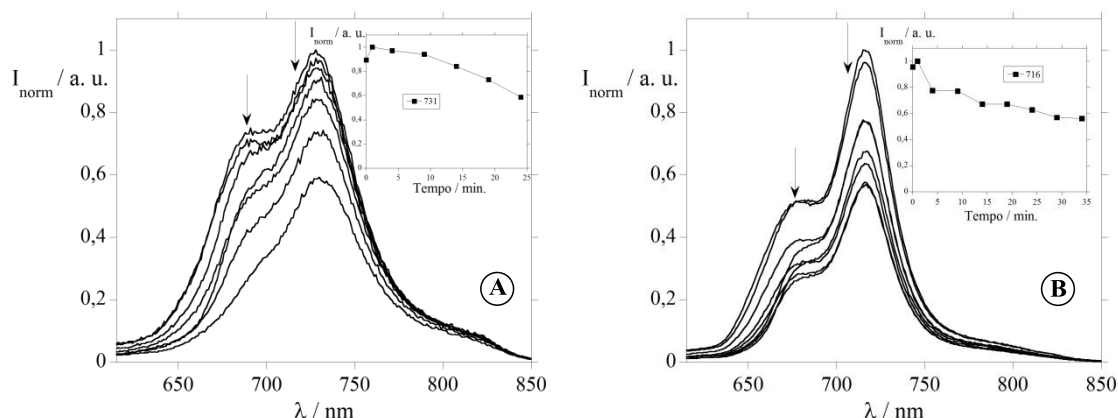


Figura 94. Titulação espectrofluorimétrica com solução aquosa de Hg^{2+} dos filmes de PMMA dopados com os ligando 91d (A) e 105 (B). Os “insets” mostram a variação da intensidade de emissão normalizada a 731 e 716 nm ($T = 298 \text{ K}$, $\lambda_{\text{exc}91\text{d}} = 548 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{exc}105} = 536 \text{ nm}$).

Também o filme de PMMA dopado com o ligando **92b**, mostrou interagir com soluções aquosas de Zn^{2+} (Figura 95, A) e Cu^{2+} (Figura 95, B) ao longo do tempo, embora com um comportamento de emissão distinto para cada um dos catiões.

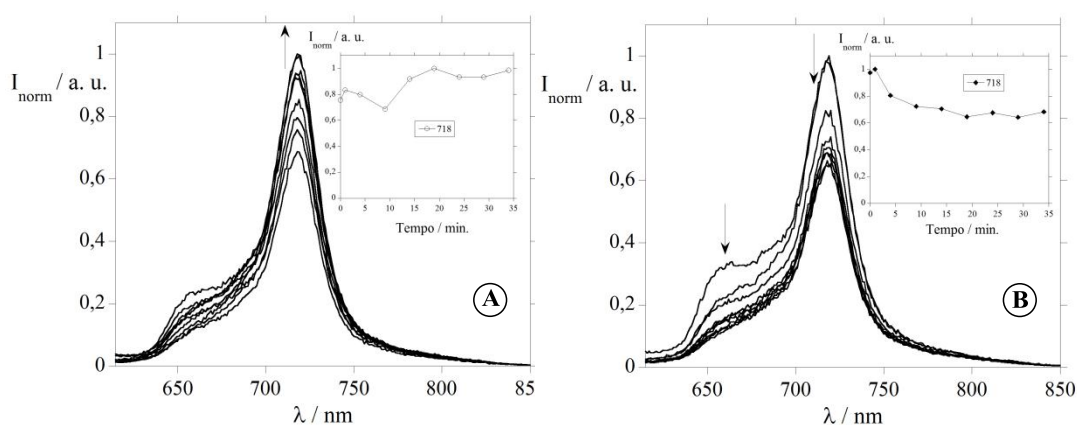


Figura 95. Titulação espectrofluorimétrica do filme de PMMA dopado com o ligando **92b** com solução aquosa de Zn^{2+} (A) e Cu^{2+} (B). Os “insets” mostram a variação da intensidade de emissão normalizada 718 nm ($T = 298 \text{ K}$, $\lambda_{\text{exc}92\text{b}} = 595 \text{ nm}$).

Se na presença de uma solução aquosa de Zn^{2+} , o filme de PMMA+**92b** sofre um incremento na intensidade de emissão de cerca de 25%, por outro lado, na presença de uma solução aquosa de Cu^{2+} induz uma diminuição da emissão deste mesmo filme na ordem dos 30%, ao fim de 34 minutos. Quando foi imerso nas soluções aquosas dos restantes

cátions metálicos (Hg^{2+} , Cd^{2+} e Ag^{+}) a intensidade de emissão do filme manteve-se constante ao longo do tempo.

Analogamente, o filme de PMMA dopado com o ligando **94b**, sofre um acentuado aumento ($\approx 35\%$) da intensidade de emissão quando imerso numa solução aquosa de Zn^{2+} (Figura 96, A), mantendo-se inalterada na presença das restantes soluções aquosas dos cátions metálicos estudados.

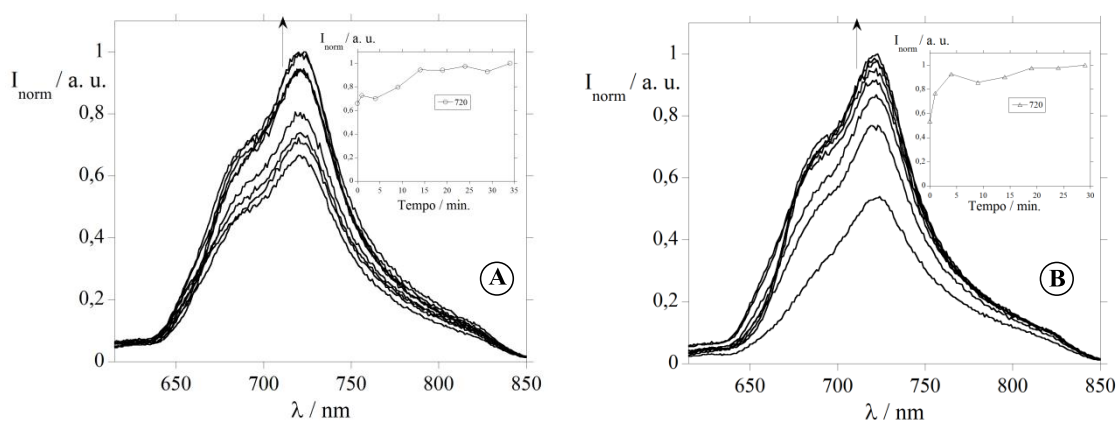


Figura 96. Titulação espectrofluorimétrica do filme de PMMA dopado com o ligando **94b** com solução aquosa de Zn^{2+} (A) e H^{+} (B). Os “insets” mostram a variação da intensidade de emissão normalizada a 720 nm ($T = 298 \text{ K}$, $\lambda_{\text{exc}94b} = 539 \text{ nm}$).

De referir ainda, que todos os filmes de PMMA dopados com os ligandos sofrem alterações na intensidade de emissão quando imersos numa solução aquosa de ácido metanossulfónico ($[\text{H}^{+}] = 1,0 \times 10^{-3} \text{ M}$). O exemplo mais significativo encontra-se representado na Figura 96 (B), em que o filme dopado com o ligando **94b** sofre um aumento de cerca de 50% na emissão quando em meio ácido. Esta significativa alteração de emissão observada na presença de H^{+} pode ser explicada pela menor dimensão deste catião, quando comparada com os cátions metálicos, tornando-se assim mais permeável na malha do polímero o que facilita a interação com os ligandos imobilizados.

Deve-se ainda realçar que, apesar de serem detetadas alterações significativas na emissão de alguns dos filmes de PMMA dopados, em nenhum dos casos se observou a olho nu alteração a nível macroscópico na cor do polímero, nem sob luz ultravioleta ($\lambda = 365 \text{ nm}$).

Estes testes preliminares com filmes de PMMA dopados com alguns dos ligandos em estudo, evidenciam o seu potencial como quimiossensores suportados para detecção de cátions metálicos.

Considerando o potencial dos ligandos sintetizados quando imobilizados em suportes sólidos de PMMA para detetar cátions metálicos à temperatura ambiente ($T = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$), propusemo-nos estudar o seu comportamento na presença de Hg^{2+} e Zn^{2+} , em temperaturas ambientais extremas ($50\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$) e comparar esses resultados com os obtidos à temperatura ambiente, e assim estudar a capacidade destes detetarem variações de temperatura.

Para efetuar este estudo procedeu-se à preparação do filme de PMMA dopando-o simultaneamente com o ligando e com o cátion metálico (Hg^{2+} ou Zn^{2+} em CH_3CN). Em todos os casos, observou-se uma alteração de cor, relativamente ao polímero dopado apenas com o ligando, acompanhada por uma alteração na emissão, demonstrando claramente uma interação dos iões metálicos com o ligando.

No filme dopado com o ligando **91d** foi observado um aumento na emissão com a adição de Zn^{2+} e que se tornou ainda mais evidente quando se adicionou Hg^{2+} . Foi ainda observada uma alteração de cor à luz visível passando a verde-escuro com a adição de Zn^{2+} e para uma tonalidade mais escura de castanho quando se adicionou Hg^{2+} (Figura 97). Quando o polímero foi excitado com luz ultravioleta ($\lambda = 365\text{ nm}$) não foram observadas quaisquer alterações a nível macroscópico.

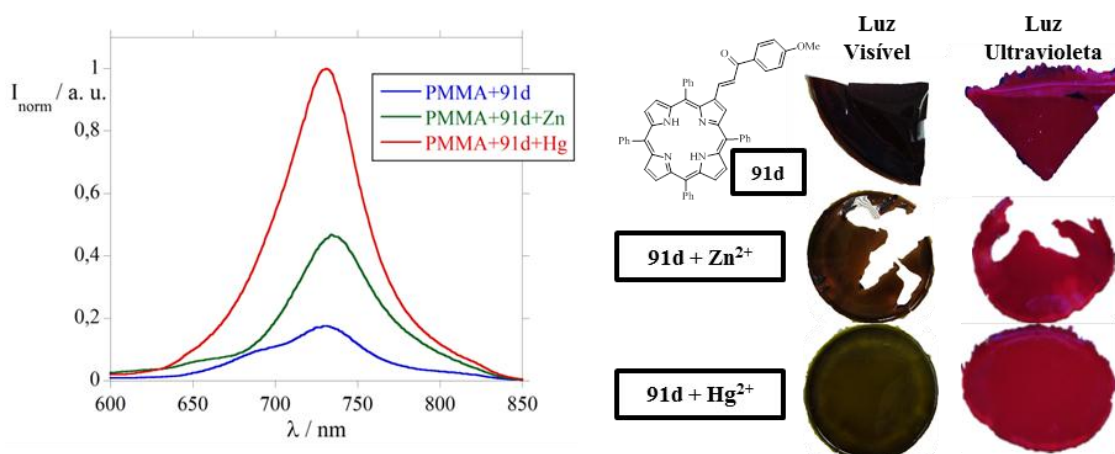


Figura 97. Variação da emissão do filme de PMMA com o ligando **91d** quando dopado com Zn^{2+} e Hg^{2+} (esquerda). Aparência física sob luz visível e sob luz ultravioleta, $\lambda = 365\text{ nm}$ (direita).

No caso dos filmes dopados com os ligandos **92b**, a adição dos cátions metálicos Zn^{2+} ou Hg^{2+} conduziu a uma alteração de cor de castanho para verde, acompanhada por um decréscimo na emissão do polímero, sendo este mais acentuado no caso do filme dopado com o ligando **92b** e Zn^{2+} (Figura 98, A). Foi observado um comportamento idêntico para o filme dopado com o ligando **93e**, mas neste caso a sua banda de emissão sofreu um desvio batocrômico de 15 nm na presença dos cátions Zn^{2+} e Hg^{2+} . Também se observou uma diminuição na emissão, tal como para o caso do filme dopado com o ligando **92b**, mas neste caso foi mais intensa na presença de Hg^{2+} (Figura 98, B).

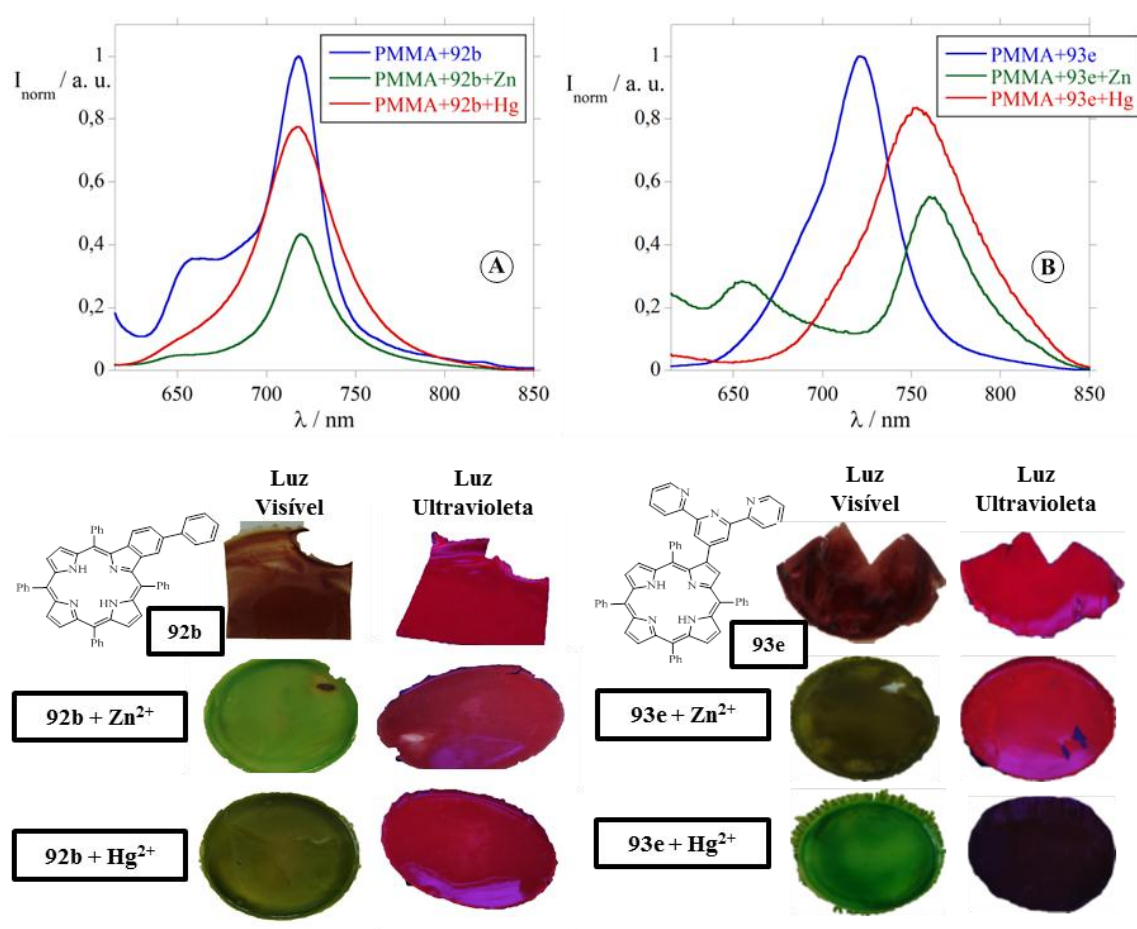


Figura 98. Em cima: espectros de emissão dos filmes de PMMA dopados com os ligandos **92b** (A) e **93e** (B) na ausência e presença dos cátions metálicos Zn^{2+} e Hg^{2+} . Em baixo: Aparência física sob luz visível e sob luz ultravioleta ($\lambda = 365 \text{ nm}$) dos filmes dopados com os ligandos **92b** e **93e** e os cátions metálicos Zn^{2+} e Hg^{2+} .

A banda de emissão do filme de PMMA dopado com o ligando **105**, também sofreu um desvio batocrômico de cerca de 20 nm com a adição de Zn^{2+} e Hg^{2+} . Esta alteração foi

acompanhada por um aumento da emissão na presença de Hg^{2+} e por uma diminuição na presença de Zn^{2+} .

O perfil de emissão dos filmes de PMMA dopados com os ligandos ou com os ligandos mais os cátions metálicos Zn^{2+} e Hg^{2+} foi também estudado considerando temperaturas ambientais extremas, 50 °C e -20 °C, permitindo desta forma avaliar em que medida estes sistemas poderiam ser utilizados como quimiossensores em situações reais. Os polímeros foram mantidos às temperaturas referidas, durante 1 e 2 horas, e após este período foram registados os respetivos espectros de emissão e comparados com os obtidos à temperatura ambiente.

Nestes estudos, começou-se por investigar a influência da temperatura na emissão dos filmes de PMMA dopados apenas com os ligandos. Constatou-se que os polímeros dopados com os ligandos **91d** e **92b** sofrem um aumento na intensidade de emissão quando expostos a ambas as temperaturas extremas, sendo este aumento mais significativo quando colocados a uma temperatura de -20 °C (Figura 99, A). Com o filme dopado com o ligando **92b**, observou-se uma diminuição na intensidade de emissão que é mais acentuada quando o filme foi exposto à temperatura mais baixa (Figura 99, B).

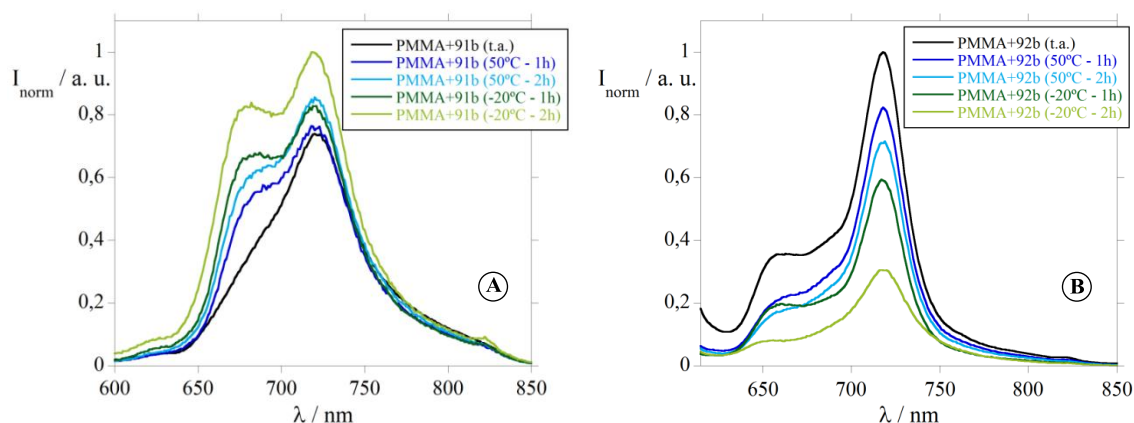


Figura 99. Espectros de emissão dos filmes de PMMA dopados com os ligandos **91d** (A) e **92b** (B) à temperatura ambiente (t.a.), 50 °C e -20 °C ($\lambda_{\text{exc}91d} = 546 \text{ nm}$; $\lambda_{\text{exc}92b} = 595 \text{ nm}$).

Os filmes dopados com os ligandos **93e** e **105**, não veem alterados significativamente os seus espectros de emissão nem a sua intensidade, ao serem expostos a temperaturas extremas.

Foram realizados estudos semelhantes mas na presença de cátions metálicos.

Verificou-se uma diminuição da emissão no filme de PMMA dopado simultaneamente com o ligando **92b** e Zn^{2+} quando exposto a uma temperatura de 50 °C, enquanto na presença do cátion metálico Hg^{2+} , a emissão do filme manteve-se inalterada a esta temperatura (Figura 100, A). Nos filmes dopados simultaneamente com o ligando **91d** e os cátions metálicos selecionados, verificou-se que a diminuição da emissão ocorre apenas na presença de Hg^{2+} , mantendo-se inalterada na presença de Zn^{2+} .

Surpreendentemente, quando o filme dopado simultaneamente com o ligando **92b** e Hg^{2+} foi colocado a uma temperatura de -20 °C, foi detetado um aumento na intensidade de emissão (Figura 100, B). A emissão do polímero sofreu um incremento com o tempo de exposição a esta temperatura, sendo este comportamento também observado no filme dopado com o ligando **91d**. A esta temperatura, a presença de Zn^{2+} implica uma redução da intensidade de emissão semelhante à observada à temperatura de 50 °C (ver Figura 100, B) ou à temperatura ambiente (ver Figura 98, A)

Na Figura 100 C e D encontram-se representados os comportamentos dos filmes de PMMA dopados simultaneamente com o ligando **93e** e Zn^{2+} ou Hg^{2+} a 50 °C e -20 °C, respetivamente. Em ambos os casos, foi observada uma diminuição acentuada da emissão do polímero ao fim de uma hora. O mesmo comportamento foi observado para os filmes contendo o ligando **105**.

Os filmes dopados com o ligando **94b** e Zn^{2+} ou Hg^{2+} apresentaram uma diminuição da intensidade de emissão quando o Zn^{2+} está presente e um aumento na presença de Hg^{2+} a uma temperatura de 50 °C. Quando são expostos a temperaturas negativas, -20 °C, detetou-se um comportamento análogo ao comportamento dos filmes dopados com os ligandos **93e** e **105** a esta temperatura, com uma significativa supressão da intensidade de emissão.

Estes resultados preliminares, demonstram uma potencial aplicação dos ligandos estudados como novos quimiossensores de cátions metálicos suportados capazes de discriminar entre Zn^{2+} e Hg^{2+} na fase sólida. Alguns destes ligandos, demonstraram ainda potencialidade para serem usados na deteção de variações de temperatura.

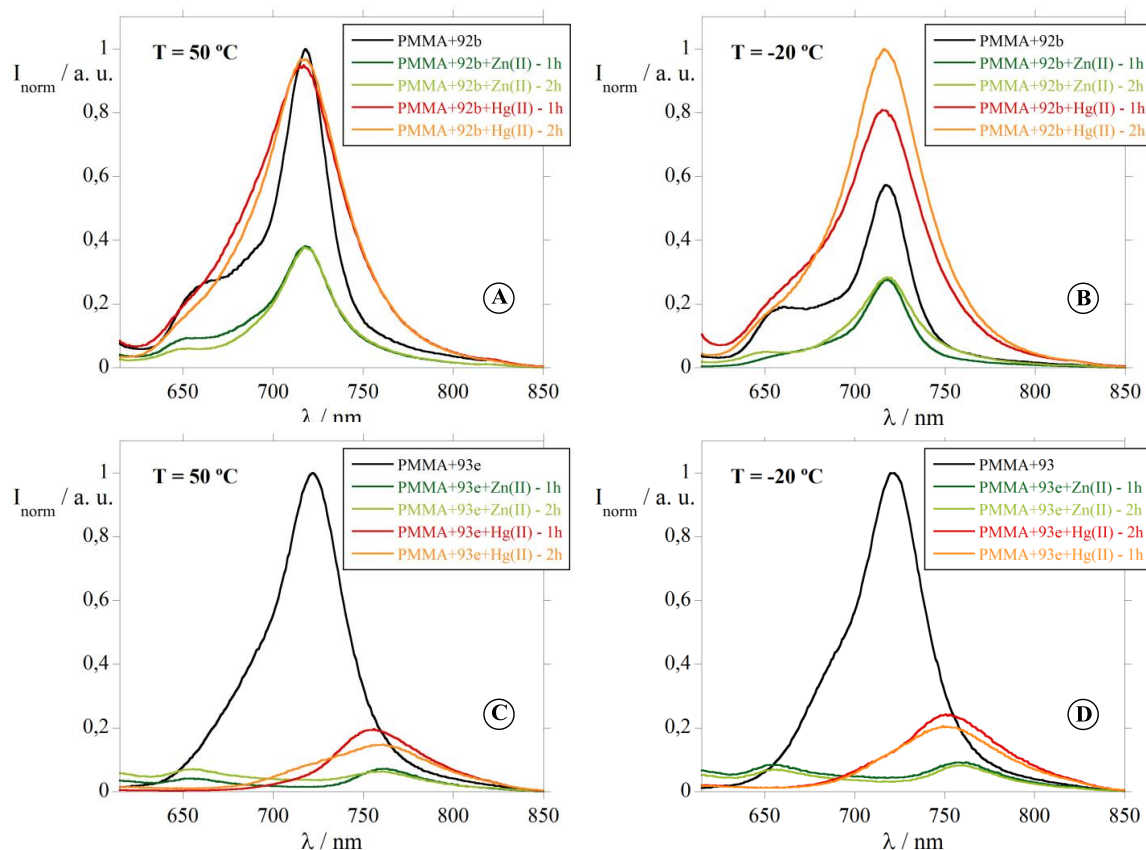


Figura 100. Espectros de emissão dos filmes de PMMA dopados com os ligandos 92b (A e B) e 93e (C e D) na ausência e presença dos cátions metálicos Zn^{2+} e Hg^{2+} quando expostos às temperaturas de 50 °C (A e C) e de -20 °C (B e D) ($\lambda_{\text{exc}92b} = 595$ nm, $\lambda_{\text{exc}93e} = 546$ nm).

5.6 Conclusão

Os estudos realizados demonstram, claramente, que os compostos das séries **91**, **92**, **93**, **94** e **105** têm potencialidade como quimiossensores efetuando o reconhecimento molecular de cátions metálicos, nomeadamente Cu^{2+} , Ag^+ , Zn^{2+} , Cd^{2+} e Hg^{2+} , em solução.

As experiências realizadas mostram que o cátion metálico reconhecido, a estequiometria do complexo formado, a constante de associação e o tipo de resposta (sinal) gerada são dependentes da estrutura do ligando.

De uma forma geral, todos os ligandos estudados deixam de emitir na presença de Cu^{2+} , característico de quimiossensores fluorescentes do tipo “On-Off”, devendo-se este comportamento ao efeito do átomo paramagnético. Um comportamento semelhante foi observado para a maioria dos ligandos na presença de Hg^{2+} . No entanto, o aumento na intensidade de emissão de fluorescência como resposta gerada pelos ligandos da série **92**

quando na presença de Hg^{2+} , torna estes resultados bastante promissores considerando a sua utilização como quimiossensores. Devido à elevada constante de associação ($\Sigma \log \beta \approx 8,8$) do complexo formado pelo ligando **92b** e o catião metálico, faz deste ligando o melhor candidato para ser usado na deteção deste metal.

Os ligandos **91c** e **91d** são aqueles que apresentam resultados mais promissores na presença de Zn^{2+} , com surgimento de uma nova banda de emissão característica da formação do complexo. Estes dois ligandos, apresentam uma elevada potencialidade na deteção molecular de Zn^{2+} . Os restantes ligandos desta série, das séries **93**, **94** e o ligando **105**, apresentam um comportamento típico de quimiossensores ratiométricos.

Quando na presença de Cd^{2+} , os ligandos da série **94** apresentam um comportamento característico de sensores ratiométricos, formando complexos com uma estequiometria de 1:2 (metal:ligando) no caso dos ligandos **94a-c** e 2:1 (metal:ligando) no caso do ligando **94e**.

Dos ligandos preparados, apenas os ligandos **91c** e **93e** demonstraram ter a capacidade de efetuar o reconhecimento molecular de Ag^+ em solução, formando complexos com Ag^+ numa estequiometria de 1:1 e 1:2 (metal:ligando), respetivamente. Ao contrário do que sucede na presença de todos os outros catiões metálicos testados, cuja coordenação, com poucas exceções, ocorre exclusivamente no interior do macrociclo porfirínico, a coordenação de Ag^+ aos dois ligandos referidos parece ocorrer na periferia do anel porfirínico.

De uma forma geral, o ligando **105** é o que apresenta valores mais elevados de constantes de associação ($\Sigma \log \beta > 15,4$).

Os estudos em fase gasosa realizados com auxílio da técnica MALDI-TOF-MS estão, de uma forma geral, em concordância com os resultados obtidos em solução e confirmam a capacidade dos ligandos estudados atuarem como quimiossensores na fase gasosa.

Os estudos realizados no estado sólido com a preparação de filmes de PMMA dopados com alguns dos ligandos em estudo, revelaram resultados promissores para a utilização deste tipo de abordagem para a deteção, nomeadamente de Zn^{2+} e Hg^{2+} .

5.7 Secção experimental

5.7.1 Reagentes e solventes

Os sais metálicos $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{Ag}(\text{BF}_4)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$, $\text{Zn}(\text{BF}_4)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$, $\text{Cd}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ e $\text{Hg}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ foram adquiridos na Strem Chemicals, Sigma-Aldrich, ou Solchemar. Todos estes reagentes químicos foram usados sem recurso a qualquer tipo de processo de purificação adicional. Os solventes usados, clorofórmio e acetonitrilo, foram comprados na Panreac e Riedel-de-Häen e usados como foram recebidos. As soluções aquosas dos catiões metálicos foram preparadas usando como solvente água Milli-Q.

5.7.2 Medições espectrofotométricas e espectrofluorimétricas

Os espectros de absorção foram registados num espectrofotómetro JASCO V-650 e os espectros de emissão num espectrofluorímetro Horiba Jobin-Yvon Fluoromax 4. A linearidade da emissão de fluorescência *versus* a concentração foi verificada na gama de concentrações usada (10^{-4} - 10^{-6} M). A correção da luz absorvida foi realizada quando se verificou necessário. As caracterizações e titulações espectrofotométricas foram realizadas preparando soluções *stock* dos compostos estudados em clorofórmio (*ca.* 10^{-3} M) em balões volumétricos de 10 mL. As soluções estudadas dos compostos foram preparadas pela diluição das respetivas soluções *stock* até 10^{-5} - 10^{-6} M. As titulações dos quimiossensores (**91a-e**, **92a-e**, **93a-e**, **94a-c,e** e **105**) foram realizadas adicionando quantidades na ordem dos microlitros de soluções padrão dos iões metálicos em acetonitrilo. Todas as medições foram realizadas a uma temperatura constante de 298 K.

Os rendimentos quânticos de fluorescência dos compostos em estudo, dissolvidos em clorofórmio, foram determinados usando uma solução de violeta de cristal em metanol como padrão ($[\Phi_{\text{Flu}}] = 0,54$).³³⁸ Todos os valores foram corrigidos tendo em conta os valores tabelados dos índices de refração dos solventes utilizados.

Os espectros de emissão dos compostos no estado sólido foram medidos usando uma fibra ótica de duplo feixe acoplada a um espectrofluorímetro Horiba Jobin-Yvon Fluoromax 4, excitando a amostra a analisar a um comprimento de onda apropriado, λ (nm).

5.7.3 MALDI-TOF-MS

As análises por MALDI-MS foram realizadas num aparelho MALDI-TOF-TOF-MS modelo Ultraflex II (Bruker, Alemanha) equipado com nitrogénio, pertencente ao grupo Bioscope, da Universidade de Vigo, da Faculdade de Ciências de Ourense. Foi usado o modo de reflexão. A pressão da fonte de iões e do tubo de voo foram inferiores a $1,80 \times 10^{-7}$ e $5,60 \times 10^{-8}$ Torr, respetivamente.

Os espectros de massa MALDI das amostras solúveis (1 ou 2 mg/mL) foram obtidos usando dois métodos distintos para a preparação das amostras, "dried-droplet" e "layer-by-layer". Em ambos os métodos, os ligandos estudados foram dissolvidos em clorofórmio e os sais de metal em acetonitrilo, a diferença entre estes dois métodos utilizados centra-se no modo como as amostras foram aplicadas. No método "dried-droplet", as soluções contendo o ligando (1,0 μ L) e o sal metálico (1,0 μ L) foram misturadas e de seguida aplicadas no suporte de amostra MALDI-TOF-MS. No método "layer-by-layer", é adicionado na placa de MALDI-TOF a solução do ligando (1,0 μ L), deixa-se secar e de seguida aplica-se 1,0 μ L da solução contendo o sal do catião metálico no mesmo poço onde anteriormente se tinha adicionado a solução de ligando. Neste caso, a reação química entre o ligando e o sal metálico ocorre no suporte e a produção de espécies complexadas dá-se na fase gasosa e o ligando funciona como matriz.

5.7.4 Preparação dos polímeros de PMMA dopados com ligandos

A preparação dos filmes de poli(metacrilato de metilo) (PMMA), foi realizada dissolvendo o PMMA em pó (0,1 g) em clorofórmio P.A., seguida da adição de diferentes quantidades de ligando (0,001-0,005 g), previamente dissolvido no mesmo solvente. A mistura foi colocada a 40 °C durante 24 horas, para uma lenta evaporação do solvente, obtendo-se o respetivo PMMA ao fim do período referido. Devido às propriedades espectroscópicas dos filmes preparados dopados com os diferentes ligandos, optou-se por seleccionar os filmes de PMMA dopados com 0,005 g de ligando para realizar os estudos com os diferentes metais previamente descritos.

5.7.5 Preparação dos polímeros de PMMA dopados simultaneamente com ligandos e catiões metálicos

A preparação dos filmes de poli(metacrilato de metilo) (PMMA), foi realizada dissolvendo o PMMA em pó (0,1 g) em clorofórmio P.A., seguida da adição de 0,005 g de ligando, previamente dissolvido no mesmo solvente, e algumas gotas da respetiva solução de sal metálico em acetonitrilo. A mistura foi colocada a 40 °C durante 24 horas, para uma lenta evaporação do solvente, obtendo-se o respetivo filme de PMMA ao fim do período referido.

CAPÍTULO 6

- Bibliografía -

6 Bibliografia

- 1 Davies, D. T. “*Aromatic Heterocyclic Chemistry*”, Oxford University Press, Oxford, Inglaterra, **1992**.
- 2 Sainsbury, M. “*Hetrocyclic Chemistry*” Royal Society of Chemistry, **2001**.
- 3 Moss, G. P. *Pure Appl. Chem.* **1987**, 59, 779.
- 4 Faure, S.; Stern, C.; Guillard, R.; Harvey, P. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 1253.
- 5 Nelson, D. L.; Cox, M. M. “*Lehninger Principles of Biochemistry*” 5ª ed., W. H. Freeman & Co LTD, **2008**.
- 6 a) Neya, S.; Ohyama, K.; Funasaky, N. *Tetrahedron. Lett.* **1997**, 38, 4113. b) Decreáu, R. A.; Collman, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 3323.
- 7 Fischer, H. “*Nobel Lecture Chemistry 1922-1941*”, Elsevier Publishing Company, Amesterdão, **1966**, pág.165.
- 8 Collman, J. P.; Wagenknecht, P. S.; Hutchison, J. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, 33, 1537.
- 9 Huang, X.; Nakanishi, K.; Berova, N. *Chirality* **2000**, 12, 237.
- 10 Milgrom, L. R. “*The Colours of Life*”, Oxford University Press, Oxford, Inglaterra, **2000**.
- 11 Kadish, K. M.; Smith, K. M.; Guillard, R. “*The Porphyrin Handbook - Applications: Past, Present and Future*”, Academic Press: Nova Iorque, **2000**; Vol. 1.
- 12 Rothmund, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, 58, 625.
- 13 Rothmund, P.; Menotti, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, 63, 267.
- 14 Adler, A. D.; Longo, F. R.; Shergalis, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 3145.
- 15 Kim, J. B.; Leonard, J. L.; Longo, F. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 3986.
- 16 Adler, A. D.; Longo, F. R.; Finarbelli, J. D.; Goldmacher, J.; Assour, J.; Korsakoff, L. *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 476.
- 17 Shanmugathan, S.; Edwards, C.; Boyle, R. W. *Tetrahedron* **2000**, 56, 1025.
- 18 Gonsalves, A. M. A. R.; Varejão, J.; Pereira, M. M. *J. Heterocyclic Chem.* **1991**, 28, 635.
- 19 Cavaleiro, J. A. S.; Tomé, A. C.; Neves, M. G. P. M. S. “*Handbook of Porphyrin Science*” Kadish, K. M.; Smith, K. M.; Guillard, R. Eds., World Scientific Publishing Company Co., Singapura, **2010**, vol. 2, pág. 193-294.

- 20 Fagadar-Cosma, E.; Cseh, L.; Badea, V.; Fagadar-Cosma, G.; Vlascici, D. *Comb. Chem. High Throughput Screen.* **2007**, 10, 466.
- 21 Lindsey, J. S.; Schreiman, I. C.; Hsu, H. C.; Kearney, P. C.; Marguerettaz, A. M. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 827.
- 22 Dolphin, D. J. *J. Heterocyclic Chem.* **1970**, 7, 275.
- 23 Gonsalves, A. M. A. R.; Pereira, M. M. *J. Heterocyclic Chem.* **1985**, 22, 931.
- 24 Kihn-Botulinski, M.; Meunier, B. *Inorg. Chem.* **1988**, 27, 209.
- 25 a) Schmid, R. “*In the metabolic basis of inherited disease: The Porphyrins*” McGraw Hill Book Co., Nova Iorque, **1966**, pág. 813. b) Mitton, D.; Ackroyd, R. *Photodiagn. Photodyn. Ther.* **2008**, 5, 103.
- 26 a) Sheldon, R. A. “*Metalloporphyrins in Catalytic Oxidations*” Mercel Dekker, Inc., Nova Iorque, **1994**. b) Meunier, B. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1411. c) Groves, J. T. *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2000**, 4, 350.
- 27 Mansuy, D. C. *R. Chimie* **2007**, 10, 392.
- 28 a) Han, Z.-X.; Luo, H.-B.; Zhang, X.-B.; Kong, R.-M.; Shen, G.-L.; Yu, R.-Q. *Spectrochimica Acta A* **2009**, 72, 1084. b) Puangmalee, S.; Petsom, A.; Thamyongkit, P. *Dyes Pigments* **2009**, 82, 26.
- 29 Lee, C.-W.; Lu, H.-P.; Lan, C.-M.; Huang, Y.-L.; Liang, Y.-R.; Yen, W.-N.; Liu, Y.-C.; Lin, Y.-S.; Diau, E. W.-G.; Yeh, C.-Y. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 1403.
- 30 Kadish, K. M.; Smith, K. M.; Guillard, R. “*The Porphyrin Handbook- Applications: Past, Present and Future*”, Academic Press: Nova Iorque, **2000**, vol. 6.
- 31 Cavaleiro, J. A. S.; Smith, K. M. *Rev. Port. Quím.* **1989**, 31, 29.
- 32 Ortega, Y. R.; Toledano, C. A.; Rosales, D. R.; Sandoval A. S.; Vergara, E. G.; Ulloa, R. Z. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1998**, 667.
- 33 Murakami, Y.; Kikuchi, J.; Hisaeda, Y.; Hayashida, O. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 721.
- 34 Purrello, R.; Gurrieri, S.; Lauceri, R. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, 190, 683.
- 35 Carre, V.; Gaud, O.; Sylvain, I.; Bourdon, O.; Spiro, M.; Blais, J.; Granet, R.; Krausz, P.; Guilloton, M. *J. Photochem. Photobiol. B* **1999**, 48, 57.
- 36 Amor, T. B.; Tronchin, M.; Bortolotto, L.; Verdiglione, R.; Jori, G. *Photochem. Photobiol.* **1998**, 67, 206.
- 37 Berg, H. V. D. *Chem. Br.* **1986**, 22.

- 38 Dubuc, C.; Langlois, R.; Bénard, F.; Cauchon, N.; Klarskov, K.; Tone, P.; Van Lier, J. E. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 18, 2424.
- 39 Costa, L.; Faustino, M. A. F.; Neves, M. G. P. M. S.; Cunha, A.; Almeida, A. *Viruses* **2012**, 4, 1034.
- 40 a) Jori, G.; Fabris, C.; Soncin, M.; Ferro, S.; Coppelotti, O.; Dei, D.; Fantetti, L.; Chiti, G.; Roncucci, G. *Laser. Surg. Med.* **2006**, 38, 468. b) Jori, G.; Brown, S. B. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2004**, 3, 403.
- 41 a) Hamblin, M.; Hasan, T. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2004**, 3, 436. b) O’Riordan, K.; Akilov, O. E.; Hasan, T. *Photodiagn. Photodyn. Ther.* **2005**, 2, 247.
- 42 a) Wainwright, M. *Int. J. Antimicrob. Agents.* **2003**, 21, 510. b) Wainwright, M. *J. Antimicrob. Chemother.* **1998**, 42, 13.
- 43 Calzavara-Pinton, P. G.; Venturini, M.; Sala, R. *J. Photochem. Photobiol. B* **2005**, 78, 1.
- 44 Weimin, S.; Gen, Z.; Guifu, D.; Yunxiao, Z.; Jin, Z.; Jingchao, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 5665.
- 45 a) Jori, G.; Berg, K.; Young, A. R. “*The Fundamentals Bases of Phototherapy*” OEMF spa, Mil  o, **1996**. b) Sternberg, E. D.; Dolphin, D. *Tetrahedron* **1998**, 54, 4151.
- 46 Nyst, H. J.; Tan, I. B.; Stewart, F. A.; Balm, A. J. M. *Photodiagn. Photodyna. Ther.* **2009**, 6, 3.
- 47 Awan, M. A.; Tarin, S. A. *Surgeon* **2006**, 4, 231.
- 48 Josefsen, L. B.; Boyle, R.W. *British J. Pharmacology* **2008**, 154, 1.
- 49 Bonnett, R. *Chem. Soc. Rev.* **1995**, 24, 659.
- 50 Calvete, M. J. F.; Gomes, A. T. P. C.; Moura, N. M. M. *Rev. Virtual Quim.* **2009**, 1, 92.
- 51 Bonnett, R. “*Chemical Aspects of Photodynamic Therapy*”, Gordon and Breach Science Publishers, Amesterd  o, **2000**.
- 52 Via, L. D.; Magno, S. M. *Curr. Med. Chem.* **2001**, 8, 1405.
- 53 Allison, R. R.; Downie, G. H.; Cuenca, R.; Hu, X. H.; Childs, C. J. H.; Sibata, C. H. *Photodiagn. Photodyn.* **2004**, 1, 27.
- 54 Bose, B.; Dube, A. *J. Photochem. Photobiol B* **2008**, 93, 32.
- 55 Galezowski, M.; Gryko, D. T. *Curr. Org. Chem.* **2007**, 11, 1310.

- 56 a) Starcevic, K.; Krajl, M.; Piantanida, I.; Suman, L.; Pavelic, K.; Karminski-Zamola, G. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, 41, 925. b) Lee, M.-J.; Jin, B.; Lee, H. M.; Jung, M. J.; Kim, S. K.; Kim, J.-M. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2008**, 8, 1533.
- 57 a) Dehnath, A. K.; Jiang, S.; Strick, N.; Lin, K.; Haberfield, P. *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 1099. b) Mestre, B.; Pitie, M.; Loup, C.; Claparols, C.; Pratviel, G. *Nucleic Acids Res.* **1997**, 25, 1022. c) Arthanari, H.; Basu, S.; Kawana, T. L.; Bolton, P.H. *Nucleic Acids Res.* **1998**, 26, 3724. d) Gonzalez, V. M.; Fuertes, M. A.; Alonso, C.; Perez, J. M. *Mol. Pharmacol.* **2001**, 59, 657.
- 58 Cowan, J. A. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2001**, 5, 634.
- 59 Fechter, E. J.; Bogdan O.; Dervan, P. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 16685.
- 60 Biron, E.; Voyer, N. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 2507.
- 61 Garcia, G.; Sarrazy, V.; Sol, V.; Le Morvan, C.; Granet, R.; Alves, S.; Krausz, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 767.
- 62 Fiel, R. J.; Howard, J. C.; Mark, E. H.; Datta-Gupta, N. *Nucleic Acids Res.* **1979**, 6, 3093.
- 63 Fiel, R. J.; Datta-Gupta, N.; Mark, E. H.; Howard, J. C. *Cancer Res.* **1981**, 41, 3543.
- 64 Escobedo, J. O.; Rusin, O.; Lim, S.; Strongin, R. M. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, 14, 64.
- 65 Yudin, A.K. *“Aziridines and Epoxides in Organic Synthesis”* John Wiley & Sons, Weinheim, **2006**.
- 66 a) Gonsalves, A. M. A. R.; Pereira, M. M. *J. Molec. Catalys. A Chem.* **1996**, 113, 209. b) Vinhado, F. S.; Gandini, M. E. F.; Iamamoto, Y.; Silva, A. M. G.; Simões, M. M. Q.; Neves, M. G. P. M. S.; Tomé, A. C.; Rebelo, S. L. H.; Pereira, A. M. V. M.; Cavaleiro, J. A. S. *J. Mol. Catal. A-Chem.* **2005**, 239, 138. c) Simões, M. M. Q.; Neves, M. G. P. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. *Jordan J. Chem.* **2006**, 1, 1. d) Pires, S. M. G.; De Paula, R.; Simões, M. M. Q.; Neves, M. G. P. M. S.; Santos, I. C. M. S.; Tomé, A. C.; Cavaleiro, J. A. S. *Catal. Commun.* **2009**, 11, 24. e) Pires, S. M. G.; Simões, M. M. Q.; Santos, I. C. M. S.; Rebelo, S. L. H.; Pereira, M. M.; Neves, M. G. P. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. *Appl. Catal. A-Gen.* **2012**, 439-440, 51.
- 67 a) Bartoli, J.-F.; Le Barch, K.; Palacio, M.; Battioni, P.; Mansuy, D. *Chem. Commun.* **2001**, 1718. b) Bell, S. R.; Groves, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 9640. c) Costas, M. *Coord. Chem. Rev.* **2011**, 255, 2912.

- 68 Skrzypek, D.; Madejska, I.; Habdas, J.; Dudkowiak, A. *J. Mol. Struct.* **2008**, 876, 177.
- 69 a) Grätzel, M. *Inorg. Chem.* **2005**, 44, 6841. b) Grätzel, M. *Acc. Chem. Res.* **2009**, 42, 1788. c) Grätzel, M. *J. Photochem. Photobiol. A* **2004**, 164, 3. d) Nazeeruddin, M. K.; De Angelis, F.; Fantacci, S.; Selloni, A.; Viscardi, G.; Liska, P.; Ito, S.; Bessho, T.; Grätzel, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 16835. e) Yella, A.; Lee, H.-W.; Tsao, H. N.; Yi, C.; Chandiran, A. K.; Nazeeruddin, M. K.; Diau, E. W.-G.; Yeh, C.-Y.; Zakeeruddin, S. M.; Grätzel, M. *Science* **2011**, 334, 629.
- 70 a) Grätzel, M. *J. Photochem. Photobiol.* **2003**, 4, 145. b) Campbell, W. M.; Burrell, A. K.; Officer, D. L.; Jolley, K. W. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248, 1363. c) Campbell, W. M.; Jolley, K. W.; Wagner, P.; Wagner, K.; Walsh, P. J.; Gordon, K. C.; Schmidt-Mende, L.; Nazeeruddin, M. K.; Wang, Q.; Grätzel, M.; Officer, D. L. *J. Phys. Chem. C* **2007**, 111, 11760. d) Lee, C.-W.; Lu, H.-P.; Lan, C.-M.; Huang, Y.-L.; Liang, Y.-R.; Yen, W.-N.; Liu, Y.-C.; Lin, Y.-S.; Diau, E. W.-G.; Yeh, C.-Y. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 1403. e) Imahori, H.; Umeyama, T.; Ito, S. *Accounts Chem. Res.* **2009**, 42, 1809.
- 71 Seo, K. D.; Lee, M. J.; Song, H. M.; Kang, H. S.; Kim, H. K. *Dyes pigments* **2012**, 94, 143.
- 72 Tonezzer, M.; Quaranta, A.; Maggioni, G.; Cartun, S.; Mea, G. M. *Sensors Actuators B* **2007**, 122, 620.
- 73 a) Di Natale, C.; Paolesse, R.; Macagnano, A.; Troitsky, V. I.; Berzinac, T. S.; D'Amico, A. *Anal. Chim. Acta* **1999**, 384, 249. b) Di Natale, C.; Salimbeni, D.; Paolesse, R.; Macagnano, A.; D'Amico, A. *Sensors Actuators B* **2000**, 65, 220. c) Verrelli, G.; Francioso, L.; Paolesse, R.; Siciliano, P.; Di Natale, C.; D'Amico, A.; Logrieco, A. *Sensors Actuators B* **2007**, 123, 191. d) Dunbar, A. D. F.; Brittle, S.; Richardson, T. H.; Hutchinson, J.; Hunter C. A. *J. Phys. Chem. B* **2010**, 114, 11697.
- 74 a) Richardson, T. H.; Dooling, C. M.; Jones, L. T.; Brook, R. A. *Adv. Colloid Interfac.* **2005**, 116, 81. b) Timm, R. A.; Falla, M. P. H.; Huila, M. F. G.; Peres, H. E. M.; Ramirez-Fernandez, F. J.; Araki, K.; Toma H. E. *Sensor. Actuat. B-Chem.* **2010**, 146, 61. c) Andringa, A.-M.; Spijkman, M.-J.; Smits, E. C. P.; Mathijssen, S. G. J.; van Hal, P. A.; Setayesh, S.; Willard, N. P.; Borshchev, O. V.; Ponomarenko, S. A.; Blom, P. W. M.; Leeuw, D. M. *Org. Electron.* **2010**, 11, 895.

- 75 a) Korposh, S. O.; Takahara, N.; Ramsden, J.; Lee, S.-W.; Kunitake, T. *J. Biol. Physics Chem.* **2006**, 6, 125. b) Berrier A.; Offermans, P.; Cools, R.; van Megen, B.; Knobben, W.; Vecchi, G.; Rivas, J. G.; Crego-Calama, M.; Brongersma, S. H. *Sensor. Actuat. B-Chem.* **2011**, 160, 181.
- 76 Kondo, H.; Nara, J.; Ohno, T. *J. Phys. Chem. C* **2011**, 115, 6886.
- 77 Wu, L.; Feng, L.; Ren, J.; Qu, X. *Biosens. Bioelectron.* **2012**, 34, 57.
- 78 Noworyta, K.; Kutner, W.; Wijesinghe, C. A.; Srouf, S. G.; D'Souza, F. *Anal. Chem.* **2012**, 84, 2154.
- 79 Takamura, K.; Matsumoto, T. *Anal. Bioanal. Chem.* **2008**, 391, 951.
- 80 Tao, S.; Li, G. *Colloid Polym Sci* **2007**, 285, 721.
- 81 Sessler, J. L.; Karnas, E.; Sederberg, E. "Supramolecular Chemistry: From Molecules to Nanomaterials", Gale, P. A.; Steed, J. W. Eds., John Wiley & Sons, **2012**.
- 82 Tamiaki, H.; Kouraba, M. *Tetrahedron* **1997**, 53, 10677.
- 83 Moura, N. M. M.; Faustino, M. A. F. F.; Neves, M. G. P. M. S.; Duarte, A. C.; Cavaleiro, J. A. S. *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2011**, 15, 652.
- 84 Algumas publicações do nosso grupo onde foram usados derivados porfirínicos formilados: a) Faustino, M. A. F.; Neves, M. G. P. M. S.; Vicente, M. G. H.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3569. b) Peixoto, A.; Pereira, M. M.; Neves, M. G. P. M. S.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 5593. c) Silva, E. M. P.; Giuntini, F.; Faustino, M. A. F.; Tomé, J. P. C.; Neves, M. G. P.; Tomé, A. C.; Silva, A. M. S.; Santana-Marques, M. G.; Ferrer-Correia, A.; Cavaleiro, J. A. S.; Caeiro, M. F.; Duarte, R. R.; Tavares, S. A. P.; Pegado, I. N.; d'Almeida, B.; De Matos, A. P. A.; Valdeira, M. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 3333. d) Silva, A. M. G.; Lacerda, P. S. S.; Tomé, A. C.; Neves, M. G. P. M. S.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; Marakova, E. A.; Lukyanets, E. A. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 8352. e) Silva, A. M. G.; de Oliveira K. T.; Faustino, M. A. F.; Neves, M. G. P.; Tomé, A. C.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; Brandão, P.; Felix, V. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 704.
- 85 Jaquinod, L. "The Porphyrin Handbook", Kadish, K. M.; Smith, K. M.; Guillard, R. Eds.; Academic Press: Nova Iorque, **2000**, Vol. 5, págs. 202.

- 86 Fatma A. Bassyouni, F. A.; Abu-Bakr, S. M.; Rehim, M. A. *Res. Chem. Intermed.* **2012**, 38, 283.
- 87 Loupy, A. “*Microwaves in organic synthesis*”, Ed.: Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.
- 88 Man, A. K.; Shahidan, R. *J. Macromol. Sci., Part A: Pure Appl. Chem.* **2007**, 44, 651.
- 89 Kaur, B.; Ariffin, F.; Bhat, R.; Karim, A. *Food Hydrocolloids* **2012**, 26, 398.
- 90 Santagada, V.; Frecentese, F.; Perissutti, E.; Fiorino, F.; Severino, B.; Caliendo, G. *Min-Rev. Med. Chem.* **2009**, 9, 340.
- 91 Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Rousell, J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 279.
- 92 Giguere, R. J.; Bray, T. L.; Duncan, S. M.; Majetich, G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4945.
- 93 Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6250.
- 94 Baig, R. B. N.; Varma, R. S. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 1559.
- 95 a) Lidström, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J.; *Tetrahedron* **2001**, 57, 9225. b) Nütcher, M.; Ondruschka, B.; Bonrath, W.; Gum, A. *Green Chem.* **2004**, 6, 128. c) Zhang, X.; Liu, Z. *Nanoscale* **2012**, 4, 707. d) Patil, S. A.; Miller, D. D. *Curr. Med. Chem.* **2011**, 18, 615. e) de Souza, R. O. M. A.; Miranda, L. S. M. *Quím. Nova.* **2011**, 34, 497.
- 96 Kappe, C. O.; Dallinger, D. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2006**, 5, 51.
- 97 a) de la Hoz, A.; Diaz-Ortis, A.; Moreno, A. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, 34, 164. b) Kappe, C. O. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1127. c) Polshettiwar, V.; Varma, R. S. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1546.
- 98 a) Abramovitch, R. A. *Org. Prep. Proced. Int.* **1991**, 23, 685. b) Caddick, S. *Tetrahedron* **1995**, 51, 10403. c) de la Hoz, A.; Diaz-Ortis, A.; Moreno, A.; Langa, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3659. d) Nüchter, M.; Müller, U.; Ondruschka, B.; Tied, A.; Lautenschläger, W. *Chem. Eng. Technol.* **2003**, 26, 1207. e) Al-Obeidi, F.; Austin, R. E.; Okonya, J. F.; Bond, D. R. S. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2003**, 3, 449. f) Blackwell, H. E. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 1251. g) Xu, Y.; Guo, Q.-X. *Heterocycles* **2004**, 63, 903. h) Mingos, M. D. P. “*Microwave-Assisted Organic Synthesis*”, Eds.: P. Lidström, J. P. Tierney, Blackwell, Oxford, **2004**.
- 99 Glasnov, T. N.; Kappe, C. O. *Macromol. Rapid Commun.* **2007**, 28, 395.

- 100 Petit, A.; Loupy, A.; Maillard, P.; Momenteau, M. *Synth. Commun.* **1992**, 22, 1137.
- 101 Chauhan, S. M. S.; Sahoo, B. B.; Srinivas, K. A. *Synth. Comm.* **2001**, 31, 33.
- 102 De Paula, R.; Faustino, M. A. F.; Pinto, D. C. G. A.; Neves, M. G. P. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, 45, 453.
- 103 Mikus, A.; Bielinska, M. E.; Lipinska, T.; Ostrowski, S. *Synth. Comm.* **2011**, 41, 3703.
- 104 a) Lucas, R.; Vergnaud, J.; Teste, K.; Zerrouki, R.; Sol, V.; Krausz, P. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5537. b) Boens, B.; Faugeras, P.-A.; Vergnaud, J.; Lucas, R.; Teste, K.; Zerrouki, R. *Tetrahedron* **2010**, 66, 1994.
- 105 Faure, R.; Granet, R.; Krausz, P. *C. R. Chimie* **2009**, 12, 506.
- 106 Gonsalves, A. M. A. R.; Serra, A. C.; Pineiro, M. J. *Porphyrins Phthalocyanines* **2009**, 13, 429.
- 107 a) Liu, M. O.; Hu, A. T. *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 2450. b) Liu, M. O.; Tai, C. H.; Hu, A. T. *Mat. Chem. Phys.* **2005**, 92, 322.
- 108 a) Jain, N.; Kumar, A.; Chauhan *Synth. Commun* **2005**, 35, 1123. b) Gunawardhana, N.; Tabata, M. *Environ. Chem. Lett.* **2011**, 9, 473.
- 109 Dean, M. L.; Schmink, J. R.; Leadbeater, N. E.; Brückner, C. *Dalton Trans.* **2008**, 1341.
- 110 Chauhan, S. M. S.; Kumar, A.; Srinivas, K. A. *Synth. Comun.* **2004**, 34, 2673.
- 111 Ren, Q.-G.; Fang, Y.-X.; Ji, H.-B.; Wei, X.-C.; Deng, Y.-X.; Zhang, K. *Synth. Comun.* **2009**, 39, 20.
- 112 Silva, V. L. M.; Silva, A. M. S.; Pinto, D. C. G. A.; Cavaleiro, J. A. S. *Synlett*, **2006**, 1369.
- 113 Silva, A. M. G.; Tomé, A. C.; Neves, M. G. P. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; Kappe, C. O. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4273.
- 114 Silva, A. M. G.; Tomé, A. C.; Neves, M. G. P. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 3065.
- 115 Tomé, J. P. C.; Cho, D.-G.; Sessler, J. L.; Neves, M. G. P. M. S.; Tomé, A. C.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 47, 3131.
- 116 Samaroo, D.; Soll, C. E.; Todaro, L. J.; Drain, C. M. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4985.
- 117 Locos, O. B.; Heindl, C. C.; Corral, A.; Senge, M. O.; Scanlan, E. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1026.

- 118 Garcia, G.; Naud-Martin, D.; Carrez, D.; Croisy, A.; Maillard, P. *Tetrahedron* **2011**, 67, 4924.
- 119 Vilsmeier, A.; Haack, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1927**, 60, 119.
- 120 El-Shishtawy, R. M.; Almeida, P. *Tetrahedron* **2006**, 62, 7793.
- 121 Muzart, J. *Tetrahedron* **2009**, 65, 8313.
- 122 Akila, S.; Selvi, S.; Balasubramanian, K. *Tetrahedron* **2001**, 57, 3465.
- 123 Peterson, L. B.; Blagg, B. S. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 3957.
- 124 Kobayashi, Y.; Harayama, T. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 6665.
- 125 a) Inhoffen, H. H.; Fuhrhop, J.-H.; Voigt, H.; Brockmann H., Jr. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1966**, 695, 133. b) Inhoffen, H. H.; Buchler, J. W.; Thomas, R. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 10, 1141.
- 126 Stephenson, A. W. I.; Wagner, P.; Partridge, A. C.; Jolley, K. W.; Filichev, V. V.; Officer, D. L. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5632.
- 127 a) Callot, H. J. *Tetrahedron* **1973**, 29, 899. b) Arnold, D. P.; Gaete-Holmes, R.; Johnson, A. W.; Smith, A. R. P.; Williams, G. A. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1* **1978**, 1660.
- 128 Arnold, D. P.; Johnson, A. W.; Mahendran, M. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1* **1978**, 366.
- 129 Jaquinod, L.; Nurco, D. J.; Medforth, C. J.; Pandey, R. K.; Forsyth, T. P.; Olmstead, M. M.; Smith, K. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1996**, 35, 1013.
- 130 Johnson, A. W.; Oldfield, D. *J. Chem. Soc. C* **1966**, 794.
- 131 Witte, L.; Fuhrhop, J.-H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1975**, 14, 361.
- 132 Silva, A. M. G.; Faustino, M. A. F.; Tomé, A. C.; Neves, M. G. P. M. S.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 2572.
- 133 Ponomarev, G. V. *Chem. Heterocycl. Compd* **1994**, 30, 1444.
- 134 Ponomarev, G. V.; Yashunskii, D. V.; Moskovkin, A. S. *Chem. Heterocycl. Compd* **1997**, 33, 271.
- 135 Balakumar, A.; Mutukumar, K.; Lindsey, J. S. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5112.
- 136 Bonfantini, E. E.; Burrell, A. K.; Campbell, W. M.; Crossley, M. J.; Gosper, J. J.; Harding, M. M.; Officer, D. L.; Reid, D. C. W. *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2002**, 6, 708.
- 137 Henrick, K.; Owston, P. G.; Tasker, P. A.; Dell, A. *Inorg. Chim. Acta* **1980**, 45, 161.

- 138 Barloy, L.; Dolphin, D.; Dupré, D.; Wijesekera, T. P. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7976.
- 139 Yaseen, M.; Ali, M.; NajeebUllah, M.; Ali Munawar, M.; Khokhara, I. *J. Heterocyclic. Chem.* **2009**, 46, 251.
- 140 Vicente, M. G. H.; Smith, K. M. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4407.
- 141 a) Horn, S.; Sergeeva, N. N.; Senge, M. O. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5414. b) Dahms, K.; Senge, M.; Bakar, M. B. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3833.
- 142 Senge, M. O.; Hatscher, S. S.; Wiehe, A.; Dahms, K.; Kelling, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 13634.
- 143 Takanami, T.; Wakita, A.; Sawaizumi, A.; Iso, K.; Onodera, H.; Suda, K. *Org. Lett.* **2008**, 10, 685.
- 144 $\tan\delta = \varepsilon''/\varepsilon'$; ε'' = perda dielétrica que indica a eficiência com que a radiação eletromagnética é convertida em calor, ε' = constante dielétrica descreve a capacidade das moléculas serem polarizadas pelo campo elétrico.
- 145 Silva, A. M. G.; Faustino, M. A. F.; Silva, T. M. P. C.; Neves, M. G. P. M. S.; Tomé, A. C.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 1774.
- 146 Faustino, M. A. F. tese de doutoramento “*Síntese de Novas Porfirinas e Avaliação Biológica das Suas Potencialidades em Terapia Fotodinâmica*”, Universidade de Aveiro; **1999**.
- 147 Armarego, W. L. F.; Perrin, D. D. “*Purification of Laboratory Chemicals*”, 4ª Ed.; Butterworth-Heinemann: Oxford, **1996**.
- 148 Buchler, J. W. “*Porphyrins and Metalloporphyrins*”, Eds.: Smith, K. M., Ed.; Elsevier: Amsterdam, **1975**, Capítulo 5, pág. 157.
- 149 Moura, N. M. M.; Giuntini, F.; Faustino, M. A. F.; Neves, M. G. P. M. S.; Tomé, A. C.; Silva, A. M. S.; Rakib, E. M.; Hannioui, A.; Abouricha, S.; Röder, B.; Cavaleiro, J. A. S. *Arkivoc* **2010**, (v), 24.
- 150 Keter, F. K.; Darkwa, J. *Biomaterials* **2012**, 25,9.
- 151 Moura, N. M. M.; Faustino, M. A. F.; Neves, M. G. P. M. S.; Tomé, A. C.; Rakib, E. M.; Hannioui, A.; Mojahidi, S.; Hackbarth, S.; Röder, B.; Paz, F. A. A.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. *Tetrahedron* **2012**, 68, 8181.
- 152 Pérez, P.; Domingo, L. R.; Aurell, M. J.; Contreras, R. *Tetrahedron* **2003**, 59, 3117.
- 153 Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, 2, 633.

- 154 Smith, M. B.; March, J. “*March’s Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structures*” 5th edition, John Wiley & Sons, Inc., Nova Yorque, **2001**.
- 155 Bokach, N. A.; Kuznetsov, M. L.; Kukushkin, V. Y. *Coord. Chem. Rev.* **2011**, 255, 2946.
- 156 a) Cavaleiro, J. A. S.; Neves, M. G. M. P. S.; Tomé, A.C. *Arkivoc* **2003**, (xiv), 107. b) Tomé, A. C.; Lacerda, P. S. S.; Silva, A. M. G.; Neves, M. G. M. P. S.; Cavaleiro, J. A. S. *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2000**, 4, 532.
- 157 Silva, A. M. G.; Tomé, A. C.; Neves, M. G. M. P. S.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. *Chem. Commun.* **1999**, 1767.
- 158 Silva, A. M. G.; Tomé, A. C.; Neves, M. G. M. P. S.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; Perrone, D.; Dondoni, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 603.
- 159 Silva, A. M. G.; Tomé, A. C.; Neves, M. G. P. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. *Synlett*. **2002**, 1155.
- 160 a) Li, X.; Zhuang, J.; Li, Y.; Liu, H.; Wang, S.; Zhu, D. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1555. b) Ostrowski, S.; Wyrębek, P.; Mikus, A. *Heterocycles* **2006**, 68, 885.
- 161 Silva, A. M. G.; Tomé, A. C.; Neves, M. G. P. M. S.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2306.
- 162 Silva, A. M. G.; Tomé, A. C.; Neves, M. G. P. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; Perrone, D.; Dondoni, A. *Synlett* **2005**, 857.
- 163 a) Gryko, D. T.; Galezowski, M. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1749. b) Galezowski, M.; Gryko, D. T. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 5942.
- 164 a) Hirohara, S.; Obata, M.; Alitomo, H.; Sharyo, K.; Ando, T.; Tanihara, M.; Yano, S. *J. Photochem. Photobiol., B* **2009**, 97, 22 e referências aí citadas. b) Silva, J. N.; Silva, A. M. G.; Tomé, J. P. C.; Ribeiro, A. O.; Domingues, M. R. M.; Cavaleiro, J. A. S.; Silva, A. M. S.; Neves, M. G. P. M. S.; Tomé, A. C.; Serra, O. A.; Bosca, F.; Filipe, P.; Santus, R.; Morlière, P. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2008**, 7, 834. c) Singh, S.; Aggarwal, A.; Thompson, S.; Tomé, J. P. C.; Zhu, X.; Samaroo, D.; Vinodu, M.; Gao, R.; Drain, C. M. *Bioconjugate Chem.* **2010**, 21, 2136.
- 165 Bonnett, R. “*Chemical Aspects of Photodynamic Therapy*”, Gordon and Breach Science Publishers, Amsterdão, **2000**.
- 166 Xeng X.; Pandey RQ. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **2008**, 8, 241.

- 167 Saravanan, P.; Babu, A. R. S.; Raghunathan, R. *Synth. Commun.* **2010**, 40, 2329.
- 168 Liu, X.-G.; Feng, Y.-Q.; Tan, C.-J.; Chen, H.-L. *Synth. Commun.* **2006**, 36, 2655.
- 169 a) Desjardins, A.; Flemming, J.; Sternberg, E. D.; Dolphin, D. *Chem. Commun.* **2002**, 2622. b) Kozyrev, A. N.; Alderfer, J. L.; Robinson, B. C. *Tetrahedron* **2003**, 59, 499.
- 170 Flemming, J.; Dolphin, D. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7281.
- 171 a) Liu, X.; Feng, Y.; Chen, X.; Li, F.; Li, X. G. *Synlett.* **2005**, 1030. b) Liu, X.; Feng, Y.; Hu, X.; Li, X. *Synthesis* **2005**, 3632.
- 172 a) Pereira, N. A. M.; Serra, A. C.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6539. b) Pereira, N. A. M.; Fonseca, S. M.; Serra, A. C.; Pinho e Melo, T. M. V. D., Burrows, H. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3970.
- 173 a) Imahori, H.; Sakata, Y. *Chem. Lett.* **1996**, 199. b) Tkachenko, N. V.; Lemmetyinen, H.; Sonoda, J.; Ohkubo, K.; Sato, T.; Imahori, H.; Fukuzumi, S. *J. Phys. Chem. A* **2003**, 107, 8834.
- 174 a) Akiyama, T.; Imahori, H.; Ajawakom, A.; Sakata, Y. *Chem. Lett.* **1996**, 907. b) Liddell, P. A.; Kuciauskas, D.; Sumida, J. P.; Nash, B.; Nguyen, D.; Moore, A. L.; Moore, T. A.; Gust, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 1400. c) Higashida, S.; Imahori, H.; Kaneda, T.; Sakata, Y. *Chem. Lett.* **1998**, 605. d) Milanese, M. E.; Durantini, E. N. *Synth. Commun.* **2006**, 36, 2135.
- 175 Drovetskaya, T.; Reed, C. A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7971.
- 176 Silva, A. M. G.; Lacerda, P. S. S.; Tomé, A. C.; Neves, M. G. M. P. S.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; Makarova, E. A.; Lukyanets, E. A. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 8352.
- 177 Zhao, S.; Neves, M. G. M. P. S.; Tomé, A. C.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 5487.
178. Morozova, Y. V.; Starikova, Z. A.; Maksimov, B. I.; Yashunskii, D. V.; Ponomarev, G. V. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2004**, 53, 2192.
- 179 Ganesh, V.; Sudhir, V. S.; Kundu, T.; Chandrasekaran S. *Chem. Asian J.* **2011**, 6, 2670.
- 180 Lacerda, P. S. S.; Silva, A. M. G.; Tomé, A. C.; Neves, M. G. P. M. S.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; Llamas-Saiz, A. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 5487.
- 181 Maeda, C.; Yamaguchi, S.; Ikeda, C.; Shinokubo, H.; Osuka, A. *Org. Lett.* **2008**, 10, 549.

- 182 a) Shen, D.-M.; Liu, C.; Chen, Q.-Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1419. b) Shen, D.-M.; Liu, C.; Chen, Q.-Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2888.
- 183 Séverac, M.; Pleux, L. L.; Scarpaci, A.; Blart, E.; Odobel, F. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 6518.
- 184 Santos, F. C.; Cunha, A. C.; Souza, M. C. B. V.; Tomé, A. C.; Neves, M. G. P. M. S.; Ferreira V. F.; Cavaleiro, J. A. S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 7268.
- 185 a) Liu, H.; Duclairoir, F.; Fleury, B.; Dubois, L.; Chenavier, Y.; Marchon, J.-C. *Dalton Trans.* **2009**, 3793. b) Huang, K.; Duclairoir, F.; Pro, T.; Buckley, J.; Marchand, G.; Martinez, E.; Marchon, J.-C.; De Salvo, B.; Delapierre, G.; Vinet, F. *ChemPhysChem* **2009**, 10, 963. c) Jain, S. L.; Joseph, J. K.; Kühn, F. E.; Reiser, O. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 230. d) McDonald, A. R.; Franssen, N.; van Klink, G. P. M.; van Koten, G. *J. Organometal. Chem.* **2009**, 694, 2153.
- 186 a) Elmer, S. L.; Man, S.; Zimmerman, S. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3845. b) Kimura, M.; Nakano, Y.; Adachi, N.; Tatewaki, Y.; Shirai, H.; Kobayashi, N. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 2617.
- 187 Wen, W.-H.; Lin, M.; Su, C.-Y.; Wang, S.-Y.; Cheng, Y.-S. E.; Fang, J.-M.; Wong, C.-H. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 4903.
- 188 Iehl, J.; Osinska, I.; Louis, R.; Holler, M.; Nierengarten, J.-F. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 2245.
- 189 Harriman, A.; Elliott, K. J.; Alamiry, M. A. H.; Pleux, L. L.; Séverac, M.; Pellegrin, Y.; Blart, E.; Fosse, C.; Cannizzo, C.; Mayer, C. R.; Odobel, F. *J. Phys. Chem. C* **2009**, 113, 5834.
- 190 Elguero, J.; Silva, A. M. S.; Tomé, A. C. “*Modern Heterocyclic Chemistry*” alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J.; Barluenga, J. eds., Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, **2011**, vol. 4, cap. 8, pág. 635-725.
- 191 Elguero, J. “*Comprehensive Heterocyclic Chemistry*”, Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F. V., Eds.; Pergamon: Oxford, **1996**; Vol. 5.
- 192 Letendre, L.; McGhee, W. D.; Snoddy, C.; Klemm, G.; Gaud, H. T. WO 03/09974 A1.
- 193 Donohue, S. R.; Halldin, C.; Pike, V. W. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 2789.
- 194 a) Mukherjee, R. *Coord. Chem. Rev.* **2000**, 203, 151. b) Ward, M. D.; McCleverty, J. A.; Jeffery, J. C. *Coord. Chem. Rev.* **2001**, 222, 251. c) Trofimenko, S. *Polyhedron*

- 2004**, 23, 197. d) Singer, R. A.; Dore, M.; Sieser, J. E.; Berliner, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 3727.
- 195 a) Harb, A.-F. A.; Abbas, H. H.; Mostafa, F. H. *Chem. Pap.* **2005**, 59, 187. b) Harb, A.-F. A.; Abbas, H. H.; Mostafa, F. H. *J. Iranian Chem. Soc.* **2005**, 2, 115.
- 196 Catalan, J.; Fabero, F.; Claramunt, R. M.; Santa Maria, M. D.; Foces-Foces, M. C.; Hernandez Cano, F.; Martinez-Ripoll, M.; Elguero, J.; Sastre, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5039.
- 197 a) Karatsu, T.; Shiochi, N.; Aono, T.; Miyagawa, N.; Kitamura, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2003**, 76, 1227. b) Yen, Y.-P.; Huang, T.-M.; Tseng, Y.-P.; Lin, H.-Y.; Lai, C.-C. *J. Chin. Chem. Soc.* **2004**, 51, 393.
- 198 a) Maeda, H.; Ito, Y.; Kusunose, Y.; Nakanishi, T. *Chem. Commun* **2007**, 1136. b) Sachse, A.; Penkova, L.; Noel, G.; Dechert, S.; Varzatskii, O. A.; Fritsky, I. O.; Meyer, F. *Synthesis* **2008**, 800.
- 199 a) Garanti, L.; Molteni, G.; Casati, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2002**, 2504. b) Sibi, M. P.; Stanley, L. M.; Jasperse, C. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8276.
- 200 Gupta, R.; Gupta, N.; Jain, A. *Ind. J. Chem.* **2010**, 49, 351.
- 201 Song, L.-P.; Zhu S.-Z. *J. Fluorine Chem.* **2003**, 124, 211.
- 202 Cuadro, A. M.; Elguero J.; Navarro, P. *Chem. Pham. Bull.* **1985**, 33, 2535.
- 203 Li, J.-J. “*Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*”, John Wiley & Sons. Inc., Hoboken, Nova Jérsei, **2005**, pag. 292.
- 204 Wang, X.; Tan, J.; Zhang, L. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3107.
- 205 Ahmed, M. S. M.; Kobayashi, K.; Mori, A. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4487.
- 206 a) Deng, X.; Mani, N. S. *Org. Synthesis* **2008**, 85, 179. b) Deng, X.; Mani, N. S. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3505.
- 207 Pinto, D. C. G. A.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; Elguero, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 747.
- 208 Hari, Y.; Tsuchida, S.; Sone, R.; Aoyama, T. *Synthesis* **2007**, 3371.
- 209 Deng, X.; Mani, N. S. *Org Lett.* **2008**, 10, 1307.
- 210 Dawood, K. M.; Fuchigami, T. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 7537.
- 211 Caramell, P.; Grunanger, P.; Padwa A. “*1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*”, vol. 1, Wiley, Nova Iorque, **1984**, pag. 291.
- 212 Oh, L. M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7943.

- 213 Rai, K. M. L.; Hassner, A. *Synth. Commun.* **1989**, 16, 2799.
- 214 Wamhoff, H.; Zahran, M. *Synthesis* **1987**, 876.
- 215 a) Wang, Y.; Vera, C. I. R.; Lin, Q. *Org. Lett.* **2007**, 9, 4155 e referências aí citadas.
b) Thonon, D.; Goukens, E.; Kaisin, G.; Paris, J.; Flagotheir, J.; Luxen, A. *Tetrahedron*, **2011**, 67, 5572.
- 216 Padwa, A.; Pearson, W. H. “*Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*” John Wiley & Sons, Inc., Nova Iorque, **2002**, pag. 473-496.
- 217 a) Krazjsovsky, G.; Gaál, A.; Haider, N.; Mátyus, P. *J. Mol. Struct.* **2003**, 528, 13. b) Padmavathi, V.; Reddy, B. J. M.; Reddy, C. O.; Padmaja, A. *Tetrahedron* **2005**, 61, 2407.
- 218 Kaur, J.; Singh, B.; Singal, K. K. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2006**, 42, 818.
- 219 Ferwanah, A.S.; Kandile, N.G; Awadallah, A. M.; Miqdad, O. A. *Synth. Commun.* **2002**, 32, 2017.
- 220 a) Dalloul, H. M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2004**, 40, 1402. b) Dalloul, H. M.; Al-Abadla, N. S.; El-Nwairy, K. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2007**, 43, 314.
- 221 Zahra, J. A.; Thaher, B. A. A.; El-Abadelah, M. M.; Boese, R. *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, 3, 2599.
- 222 Lee, K. J.; Choi, J.-K.; Yum, E. K.; Cho, S. Y. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 6698.
- 223 Dalloul, H. M. *Chemija* **2011**, 22, 172.
- 224 a) Espíldora, E.; Delgado, J. L.; de la Cruz, P.; de la Hoz, A.; López-Arza, V.; Langa, F. *Tetrahedron* **2002**, 58, 5821. b) Alvaro, M.; Atienzar, P.; de la Cruz, P.; Delgado, J. L.; Garcia, H.; Langa, F. *J. Phys. Chem. B.* **2004**, 108, 12691. c) Langa, F.; Oswald, F. C. R. *Chimie* **2006**, 9, 1058.
- 225 Abouricha, S.; Rakib, E. M.; Bechat, N.; Allouchi, H.; El Bali, B. *Synth. Commun.* **2005**, 35, 2213.
- 226 Liu, B.; Wang, M.-X.; Huang, Z.-T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7399.
- 227 Shawali, A. S.; Edrees, M. M. *Arkivoc* **2006**, ix, 292.
- 228 Dadiboyen, S.; Valente, E. J.; Hamme, A. T. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 1341.
- 229 Yavari, I.; Nematpour, M.; Yavari, S.; Sadeghizadeh, F. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 1889.

- 230 a) Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6250. b) Bougrin, K.; Loupy, A.; Soufiaoui, M. *J. Photoch. Photobiol. C* **2005**, 6, 139.
- 231 Mawhinney, R. C.; Muchall, H. M.; Peslherbe, G. H. *Chem. Comm.* **2004**, 1862.
- 232 Lambert, J. B.; Mazzola, E. P. “*Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy – An Introduction to Principles, Applications, and Experimental Methods*”, Prentice Hall, Nova Jérsei, **2004**.
- 233 Kuciauskas, D.; Lin, S.; Seely, G. R.; Moore, A. L.; Moore, T. A.; Gust, D. *J. Phys. Chem.* **1996**, 100, 15926.
- 234 Zenkevich, E.; Sagun, E.; Knyukshto, V.; Shulga, A.; Mironov, A.; Efremova, O.; Bonnett, R.; Songea, S. P.; Kassem, M. *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* **1997**, 33, 171.
- 235 a) Callot, H. J. *Tetrahedron* **1973**, 29, 899. b) Arnold, D. P.; Gaete-Holmes, R.; Johnson, A. W.; Smith, A. R. P.; Williams, G. A. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans.1* **1978**, 1660.
- 236 Faustino, M. A. F.; Neves, M. G. P. M. S.; Vicente, M. G. H.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5977.
- 237 a) Faustino, M. A. F.; Neves, M. G. P. M. S.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. *Chimia* **1997**, 51, 472. b) Faustino, M. A. F.; Neves, M. G. P. M. S.; Tomé, A. C.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. *Arkivoc* **2005**, (ix), 332.
- 238 Pereira, A. M. V. M.; Soares, A. R. M.; Hausmann, A.; Neves, M. G. P. M. S.; Tomé, A. C.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; Guldi, D.; Torres, T. *Phys. Chem. Chem. Phys* **2011**, 13, 11858.
- 239 Oliveira, K., T.; Silva, A. M. S.; Tomé, A. C.; Neves, M. G. P. M. S.; Neri, C. R.; Garcia, V. S.; Serra, O. A.; Iamamoto, Y.; Cavaleiro, J. A. S. *Tetrahedron* **2008**, 64, 8709.
- 240 Menezes, J. C. J. M. D. S.; Gomes, A. T. P. C.; Silva, A. M. S.; Faustino, M. A. F.; Neves, M. G. P. M. S.; Tomé, A. C.; da Silva, F. C.; Ferreira, V. F.; Cavaleiro, J. A. S. *Synlett*. **2011**, 13, 1841.
- 241 a) Liu, X.; Sternberg, E.; Dolphin, D. *Chem. Commun.* **2004**, 852. b) Silva, F. D.; Ferreira, V. F.; Souza, M. C. B. V.; Tomé, A. C.; Neves, M. G. P. M. S.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. *Synlett* **2008**, 1205.

- 242 Conti, P.; Pinto, A.; Tamborini, L.; Rizzo, V.; De Micheli, C. *Tetrahedron* **2007**, 63, 5554.
- 243 Zolfigol, M. A.; Azarifar, D.; Maleki, B. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 218.
- 244 Jeong, T.-S.; Kim, K. S.; Kim, J.-R.; Cho, K.-H.; Lee, S.; Lee, W. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 2719.
- 245 Mallouk, S.; Bougrin, K.; Doua, H.; Benhidab, R.; Soufiaouia, M. *Tetrahedron Letters* **2004**, 45, 4143.
- 246 a) Goldstone, W. A. F.; Norman, R. O. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1966**, 1536. b) Streith, J.; Kiehl, G.; Fritz, H. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 15, 631.
- 247 Auwers, K.; Heimke, P. *Liebigs Ann.* **1927**, 458, 186.
- 248 Smith, L. I.; Howard, K. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, 65, 159.
- 249 Dodwadmath, R. P.; Wheeler, T. S. *Proc. Ind. Acad. Sci.* **1935**, 2A, 438.
- 250 Singh, S. P.; Kumar, D.; Prakash, O.; Kapoor, R. P. *Synth. Commun.* **1997**, 27, 2683.
- 251 Sabitha, G.; Kumar Reddy, G. S. K.; Reddy, C. S.; Fatima, N.; Yadav, J. S. *Synthesis* **2003**, 1267.
- 252 Nakamichi, N.; Kawashita, Y.; Hayashi, M. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3955.
- 253 a) Huisgen, R.; Seidel, M.; Wallbillich, G.; Knapfer, H. *Tetrahedron* **1962**, 17, 3. b) Padmavathi, V.; Reddy, A. V. B.; Sumathi, R. P.; Padmaja, A.; Reddy, D. B. *Indian J. Chem., Sect. B* **1998**, 37, 1286.
- 254 Walker, D.; Hiebert, J. D. *Chem. Rev.* **1967**, 67, 153.
- 255 Smith, K. M.; Milgrom, L. R.; Kenner, G. W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1981**, 2065.
- 256 Sykes, P. "A Guidebook to Mechanism in Organic Chemistry", Langman, Nova Iorque, **1989**.
- 257 A estequiometria H-4'*cis* e H-4'*trans* é relativa à posição de H-5'.
- 258 Atir, R.; Mallouk, S.; Bougrin, K.; Soufiaoui, M.; Laghzizil, A. *Synth. Commun.* **2006**, 36, 111.
- 259 a) Tannert, S.; Ermilov, E.; Vogel, J. O.; Choi, M. T. M.; Ng, D.; Röder, B. *J. Phys. Chem. B.* **2007**, 111, 8053. b) Hackbarth, S.; Schlothauer, J.; Preuß, A.; Röder, B. *SPIE Proceedings* **2009**, 7380, 738045, doi: 10.1117/12822830. c) Ermilov, E.; Menting, R.; Lau, J.; Leng, X.; Röder, B.; Ng, D. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, 13, 17633.

- 260 de Rosa, M. C.; Crutchley, R. *J. Coord. Chem. Rev.* **2002**, 233-234, 351.
- 261 Korth, O.; Hanke, T.; Ruckmann, I.; Röder, B. *Exp. Technol. Phys.* **1995**, 41, 25.
- 262 Sharp, D. B.; Hamilton, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, 68, 588.
- 263 Moura, N. M. M.; Faustino, M. A. F.; Neves, M. G. P. M. S.; Paz, F. A. A.; Silva, A. M. S.; Tomé, A. C.; Cavaleiro, J. A. S. *Chem. Comm.* **2012**, 48, 6142.
- 264 a) Gordin, M. D. *J. Chem. Edu.* **2006**, 83, 561. b) Martins, D. L. *Rev. Virtual Quim.* **2009**, 1, 186.
- 265 a) McMurry, J. “*Organic Chemistry*”, 5^a ed., Brooks/Cole, **1999**. b) Carey, F. “*Organic Chemistry*”, 4^a ed., McGraw Hill, **2000**.
- 266 a) Gennari, C.; Carcano, M.; Donghi, M.; Mongelli, N.; Vanotti, E.; Vulpetti, A. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4746. b) Travins, J. M.; Bursavich, M. G.; Veber, D. F.; Rich, D. H. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2725. c) Woodward, R. B.; Logusch, E.; Nambia, K. P.; Sakan, K.; Ward, D. E.; Au-Yeung, B. W.; Balaram, P.; Browne, L. J.; Card, P. J.; Chen, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 3210. d) Caddick, S.; Parr, N. J.; Pritchard, M. C. *Tetrahedron* **2001**, 57, 6615. e) Pilli, R. A., Andrade, C. K.; Souto, C. R.; Meijere, A. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7811. f) Kuwahara, S.; Imada, S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 547. g) Davis, R. A.; Baron, P. S.; Neve, J. E.; Cullinane, C. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 880. h) Marques, C.; Moura, N. M. M.; Burke, A. J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6049. i) Marques, C.; Moura, N. M. M.; Burke, A. J.; Furtado, O. R. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 7957.
- 267 Mestres, R. *Green Chem.* **2004**, 6, 583.
- 268 Saito, S.; Yamamoto, H. *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 1959.
- 269 Grossman, R. B. “*The art of Writing Reasonable Organic Reaction Mechanism*” Springer-Verlag: Nova Iorque, **2002**.
- 270 a) Nowakowska, Z. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, 42, 125 e referências aí citadas. b) Chimenti, F.; Fioravanti, R.; Bolasco, A.; Chimenti, P.; Secci, D.; Rossi, F.; Yáñez, M.; Orallo, F.; Ortuso, F.; Alcaro S. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 2818.
- 271 Muzart, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3779.
- 272 Mager, L.; Melzer, C.; Barzoukas, M.; Fort, A.; Mery, S.; Nicoud, J.-F. *Appl. Phys. Lett.* **1997**, 71, 2248.
- 273 a) Enes, R. F.; Farinha, A. S. F.; Tomé, A. C.; Cavaleiro, J. A. S.; Amorati, R.; Petrucci, S.; Pedulli, F. *Tetrahedron* **2009**, 65, 253. b) Marinho, J.; Pedro, M.; Pinto,

- D. C. G. A.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; Sunkel, C. E.; Nascimento, M. S. J.; *Biochem. Pharmacol.* **2008**, 75, 826. c) Silva, V. L. M.; Silva, A. M. S.; Pinto, D. C. G. A.; Jagerovic, N.; Callado, L. F.; Cavaleiro, J. A. S.; Elguero, J. *Monatsh. Chem.* **2007**, 138, 797. d) Filipe, P.; Silva, A. M. S.; Morlière, P.; Brito, C. M.; Patterson, L. K.; Hug, G. L.; Silva, J. N.; Cavaleiro, J. A. S.; Mazière, J. C.; Freitas, J.P.; Santos, R. *Biochem Pharmacol.* **2004**, 67, 2207. e) Silva, A. M. A.; Almeida, L. M. P. M.; Cavaleiro, J. A. S.; Foces-Foces, C.; Llamas-Sainz, A. L.; Fontenas, C.; Jagerovic, N.; Elguero, J. *Tetrahedron* **1997**, 53, 11645.
- 274 a) Burrell, A. K.; Officer, D. L.; Reid, D. C. W.; Wild, K. Y. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, 37, 114. b) Burrell, A. K.; Officer, D. L. *Synlett* **1998**, 1297. c) Bonfantini, E. E.; Officer, D. L. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 8531.
- 275 Ruzie, C.; Krayner, M.; Lindsey, J. S. *Org. Lett.* **2009**, 11, 1761.
- 276 Chen, C.-T.; Yeh, H.-C.; Zhang, X.; Yu, J. *Org. Lett.* **1999**, 1, 1767.
- 277 a) Ishkov, Y. V.; Zhilina, Z. I.; Barday, L. P. *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2003**, 7, 761. b) Ishkov, Y. V.; Zhilina, Z. I.; Bardai, L. P.; Vodzinskii, S. V. *Russian J. Org. Chem.* **2004**, 40, 434.
- 278 Serra, V. V.; Camões, F.; Vieira, S. I.; Faustrino, M. A. F.; Tomé, J. P. C.; Pinto, D. C. G. A.; Neves, M. G. P. M. S.; Tomé, A. C.; Silva, A. M. S.; Cruz e Silva, E. F.; Cavaleiro, J. A. S. *Acta Chim. Slov.* **2009**, 56, 603.
- 279 Bandgar, B. P.; Gawande, S. S.; Bodade, R. G.; Totre, J. V., Khobragade, C. N. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 1364.
- 280 Duggineni, S.; Sawant, D.; Saha, B.; Kundu, B. *Tetrahedron* **2006**, 62, 3228.
- 281 Alonso, C. M. A.; Neves, M. G. P. M. S.; Tomé, A. C.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8307.
- 282 a) Bonnett, R.; McManus, K. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1129. b) Bonnett, R.; McManus, K. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2461.
- 283 a) Nguyen, L.; Senge, M. O.; Smith, K. M. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 998. b) Vicente, M. G. H.; Tomé, A. C.; Walter, A.; Cavaleiro, J. A. S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3639.
- 284 a) Pandey, R. K.; Jagerovic, N.; Ryan, J. M.; Dougherty, T. J.; Smith, K. M. *Tetrahedron* **1996**, 52, 5349. b) Vicente, M. G. H.; Jaquinod, L.; Khoury, R. G.;

- Madrona, A. Y.; Smith, K. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8763. c) Liu, W.; Vicente, M. G. H.; Smith, K. M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7321.
- 285 a) Ito, S.; Uno, H.; Murashima, T.; Ono, N. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 45. b) Senge, M. O.; Bischoff, I. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1647.
- 286 Jiao, L.; Hao, E.; Fronczek, F. R.; Vicente, M. G. H.; Smith, K. M. *Chem. Commun.* **2006**, 3900.
- 287 Callot, H. L.; Johnson, A. W.; Sweeney, A. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 1424.
- 288 Uno, H.; Masuda, G.; Tukiji, M.; Nishioka, Y.; Iida, T. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 7512.
- 289 Muranaka, A.; Matsushita, O.; Numao, M.; Kobayashi, Y.; Kobayashi, N. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 48, 1856.
- 290 a) Kröhnke, F.; Zecher, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1962**, 1, 626. b) Kröhnke, F. *Synthesis* **1976**, 1.
- 291 a) Cave, G. W. V.; Raston, C. L. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 3258. b) Tu, S.; Jia, R.; Jiang, B.; Zhang, J.; Zhang, Y.; Yao, C.; Ji, S. *Tetrahedron* **2007**, 63, 381. c) Adib, M.; Tahermansouri, H.; Koloogani, S. A.; Mohammadia, B.; Bijanzadehb, H. R. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 5957. d) Fallahpour, R.-A.; Neuburger, M.; Zehnder, M. *Polyhedron* **1999**, 18, 2445. e) Duprez V.; Krebs, F. C. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 3785.
- 292 Cave, G. W. V.; Raston, C. L. *Chem. Commun.* **2000**, 2199.
- 293 Tu, S.; Li, T.; Shi, F.; Fang, F.; Zhu, S.; Wei, X.; Zong, Z. *Chem. Lett.* **2005**, 34, 732.
- 294 Palacios, F.; de Retana, A. M. O.; Oyarzabal, J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4577.
- 295 Potts, K. T.; Cipullo, M. J.; Ralli, P.; Theodoridis, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 3584.
- 296 Reviews: a) Liu, Y.; Hammitt, R.; Lutterman, D. A.; Thummel, R.; Turro, C. *Inorg. Chem.* **2007**, 46, 6011. b) Eryazici, I.; Moorefield, C. N.; Newkome, G. R. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 1834. c) Williams, J. A. G. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 1783. d) Cummings, S. D. *Coord. Chem. Rev.* **2009**, 253, 1495. e) Wang, K.-W.; Chen, J.-L.; Cheng, Y.-M.; Chung, C.-C.; Lee, G.-H.; Chou, P.-T.; Chen, K.; Chi, Y. *Inorg. Chem.* **2010**, 49, 1372. f) Wild, A.; Winter, A.; Schütter, F.; Schubert, U. S. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, **40**, 1459. g) Winter, A.; Hager, M. D.; Newkome, G. R.; Schubert,

- U. S. *Adv. Mater.* **2011**, 23, 5728. h) Tieke, B. *Curr. Opin. Colloid. In.* **2011**, 16, 499. i) Pu, L. *Acc. Chem. Res.* **2012**, 45, 150. j) Dzyuba, E. V.; Baytekin, B.; Sattler, D.; Schalley, C. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1171.
- 297 a) Flamigni, L.; Collin, J.-P.; Sauvage, J.-P. *Acc. Chem Res.* **2008**, 41, 857. b) Benniston, A. C. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2007**, 9, 5739. c) Baranoff, E.; Collin, J.-P.; Flamigni, L.; Sauvage, J.-P. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 147.
- 298 a) Harriman, A.; Odobel, F.; Sauvage, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 9641. b) Cho, T. J.; Shreiner, C. D.; Hwang, S.-H.; Moorefield, C. N.; Courneya, B.; Godínez, L. A.; Manríquez, J.; Jeong, K.-U.; Cheng, S. Z. D.; Newkome, G. R. *Chem. Commun.*, **2007**, 4456. c) Benniston, A. C.; Chapman, G. M.; Harriman, A.; Mehrabi, M. *J. Phys. Chem. A* **2004**, 108, 9026. d) Benniston, A. C.; Harriman, A.; Pariani, C.; Sams, C. A. *J. Phys. Chem. A* **2007**, 111, 8918. e) Benniston, A. C.; Harriman, A.; Pariani, C.; Sams, C. A. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2006**, 8, 2051.
- 299 a) Kumar, P. P.; Premaladha G.; Maiya, B. G. *Chem. Commun.* **2005**, 3823. b) Poddutoori, P. K.; Poddutoori, P.; Maiya, B. G.; Prasad, T. K.; Kandrashkin, Y. E.; Vasil'ev, S.; Bruce, D.; van der Est, A. *Inorg. Chem.* **2008**, 47, 7512.
- 300 a) Uyeda, H. T.; Zhao, Y.; Wostyn, K.; Asselberghs, I.; Clays, K.; Persoons, A.; Therien, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13806. b) Duncan, T. V.; Ishizuka, T.; Therien, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 9691. c) Ishizuka, T.; Sinks, L. E.; Song, K.; Hung, S.-T.; Nayak, A.; Clays, K.; Therien, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 2884.
- 301 Luo, H.-Y.; Jiang, J.-H.; Zhang, X.-B.; Li, C.-Y.; Shen, G.-L.; Yu, R.-Q. *Talanta* **2007**, 72, 575.
- 302 Poirier, R. H.; Morin, R. D.; McKim, A. M.; Bearse, E. *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 4275.
- 303 a) Burrows, E. P.; Hutton, R. F.; Burrows, W. D. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 316. b) Burrows, W. D.; Burrows, E. P. *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 1180.
- 304 Kameswari, U. *React. Kinet. Catal. Lett.* **1996**, 59, 135.
- 305 Sun, Y.-F.; Cui, Y.-P. *Dyes Pigments* **2009**, 81, 27.
- 306 a) Nishiguchi, G. A.; Rodriguez, A. L.; Katzenellenbogen, J. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 947. b) Heller, S. T.; Natarajan, S. R. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2675.

- 307 a) Chimenti, F.; Bizarri, B.; Manna, F.; Bolasco, A.; Secci, D.; Chimenti, P.; Granese, A.; Rivanera, D.; Lilli, D.; Scaltrito, M. M.; Brenciaglia, M. I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 603. b) Lokhande, P. D.; Waghmare, B. Y.; Sakate, S. S. *Indian J. Chem.* **2005**, 44B, 2338. c) Outirite, M.; Lebrini, M.; Lagrenée, M.; Bentiss, F. *J. Heterocyclic Chem.* **2008**, 45, 503. d) Bonesi, M.; Loizzo, M. R.; Statti, G. A.; Michel, S.; Tillequin, F.; Menichini, F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 1990. e) Insuasty, B.; Tigreros, A.; Orozco, F.; Quiroga, J.; Abonía, R.; Nogueras, M.; Sanchez, A.; Cobo, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 4965.
- 308 Willy, B.; Müller, T. J. J. *Org. Lett.* **2011**, 13, 2082.
- 309 Ganady, A. R.; Gabel, D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2915.
- 310 Giuntini, F.; Faustino, M. A. F.; Neves, M. G. P. M. S.; Tomé, A. C.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. *Tetrahedron* **2005**, 61, 10454.
- 311 Ishkov, Y. V.; Zhilina, Z. I.; Mazepa, A. V.; Vodzinskiim S. V.; Bardai, L. P. *Russian J. Org. Chem.* **2006**, 42, 1113.
- 312 Richeter, S.; Jeandon, C.; Ruppert, R.; Callot, H. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2103.
- 313 Parkesh, R.; Veale, E. B.; Gunnlaugsson T. “*Chemosensors - Principles, Strategies and Applications*” Eds.: Wang, B.; Anslyn, E. V.; John Wiley & Sons, inc., **2011**, Singapura, Cap. 12, pág. 229-252.
- 314 a) Prodi, L.; Bolletta, F.; Montalti, M.; Zaccheroni, N. *Coordin. Chem. Rev.* **2000**, 205, 59. b) Bell, T. W.; Hext, N. M. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 589.
- 315 a) Kimura E.; Koike, T. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27, 179. b) Xu, Z.; Yoon, J.; Spring, D. R. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1996.
- 316 García, J. M.; García, F. C.; Serna, F.; de La Peña, J. L. *Polym. Rev.* **2011**, 51, 341.
- 317 a) Hung, C.-H.; Chang, G.-F.; Kumar, A.; Lin, G.-F.; Luo, L.-Y.; Chang, W.-M.; Diao, W.-G. *Chem. Commun.* **2008**, 978. b) Ding, Y.; Xie, Y.; Li, X.; Hill, J. P.; Zhang, W.; Zhu, W. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 5431.
- 318 Valeur, B.; Leray, I. *Coordin. Chem. Rev.* **2000**, 205, 3.
- 319 Kaur, N.; Kumar S. *Tetrahedron* **2011**, 67, 9233.
- 320 Formica, M.; Fusi, V.; Giorgi, L.; Micheloni, M. *Coordin. Chem. Rev.* **2012**, 256, 170.
- 321 a) Kim, J. S.; Quang; D. T. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 3780. b) Zimmermann-Dimer, L. M.; Machado, V. G. *Quim. Nova* **2008**, 31, 2134. c) Fan, L.-J.; Zhang, Y.; Murphy,

- C. B.; Angell, S. E.; Parker, M. F. L.; Flynn, B. R.; Jones Jr. W. E. *Coordin. Chem. Rev.* **2009**, 253, 410.
- 322 a) Rogers, C. W.; Wolf, M. O. *Coordin. Chem. Rev.* **2002**, 233-234, 341. b) Manandhar, E.; Wallace, K. J. *Inorg. Chim. Acta* **2012**, 381, 15.
- 323 Jeong, Y.; Yoon J. *Inorg. Chim. Acta* **2012**, 381, 2.
- 324 Zhao, Y.; Zhang, X.-B.; Han, Z.-X.; Qiao, L.; Li, C.-Y.; Jian, L.-X.; Shen, G.-L.; Yu, R.-Q. *Anal. Chem.* **2009**, 81, 7022.
- 325 Yamaguchi, S.; Shinokubo, H.; Osuka, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 9992.
- 326 a) Cuesta, L.; Sessler, J. L. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 2716. b) Silva, A. M. G.; Leite, A.; Gonzalez, P.; Domingues, M. R. M.; Gameiro, P.; de Castro, B.; Rangel, M. *Tetrahedron* **2011**, 67, 7821.
- 327 a) Dujols, V.; Ford, F.; Czarnik, A. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7386. b) Gunnlaugsson, T.; Leonard, J. P.; Senechal, K.; Harte, A. J. *Chem. Commun.* **2004**, 782. c) Ishida, M.; Naruta, Y.; Tani, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 91.
- 328 a) Chan, W. H.; Yang, R. H.; Wang, K. M. *Anal. Chim. Acta* **2001**, 444, 261. b) Li, C.-Y.; Xu, F.; Li, Y.-F. *Spectrochim. Acta Part A* **2010**, 76, 197.
- 329 Bunttem, R.; Intasiri, A.; Lueangchaichaweng, W. *J. Colloid. Interf. Sci.* **2010**, 347, 8.
- 330 a) Weng, Y.-Q.; Yue, F.; Zhong, Y.-R.; Ye, B.-H. *Inorg. Chem.* **2007**, 46, 7749. b) Li, C.-Y.; Zhang, X.-B.; Dong, Y.-Y.; Ma, Q.-J.; Han, Z.-X.; Zhao, Y.; Shen, G.-L.; Yu, R. Q. *Anal. Chim. Acta* **2008**, 616, 214. c) Chen, Y.; Jiang, J. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 4782.
- 331 a) Luo, H.-Y.; Zhang, X.-B.; Jiang, J.-H.; Li, C.-Y.; Peng, J.; Shen, G.-L.; Yu, R.Q. *Anal. Sci.* **2007**, 23, 551. b) Luo, H.-Y.; Jiang, J.-H.; Zhang, X.-B.; Li, C.-Y.; Shen, G.-L.; Yu, R.-Q. *Talanta* **2007**, 72, 575. c) Han, Z.-X.; Luo, H.-Y.; Zhang, X.-B.; Kong, R.-M.; Shen, G.-S.; Yu, R.-Q. *Spectrochim. Acta Part A* **2009**, 72, 1084.
- 332 a) Maeda, H.; Morimoto, T.; Osuka, A.; Furuta, H. *Chem. Asian J.* **2006**, 1, 832. b) Farinha, A. S. F.; Tomé, A. C.; Cavaleiro, J. A. S. *Tetrahedron* **2010**, 66, 7595. c) Rambo, M.; Sessler, J. L. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 4946. d) Santos, C. I. M.; Oliveira, E.; Barata, J. F. B.; Faustino, M. A. F.; Cavaleiro, J. A. S.; Neves, M. G. P. M. S.; Lodeiro, C. *J. Mater. Chem.* **2012**, 22, 13811.
- 333 Starnes, S. D.; Arungundram, S.; Saunders, C. H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7785.

- 334 a) Zhang, Y.; Li, M. X.; Lu, M. Y.; Yang, R. H.; Liu, F.; Li, L. A. *J. Phys. Chem. A* **2005**, 109, 7442. b) Kruk, M. M.; Starukhin, A. S.; Mamardashvili, N. Z.; Mamardashvili, G. M.; Ivanova, Y. B.; Maltseva, O. V. *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2009**, 13, 1148.
- 335 Zhang, Y.; Wang, H.; Yang, R. *Sensors* **2007**, 7, 410.
- 336 Beletskaya, I.; Tyurin, V. S.; Tsivadze, A. Y.; Guillard, R.; Stern, C. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 1659.
- 337 Eaton, D. F. *Pure Appl. Chem.* **1988**, 60, 1107.
- 338 a) Berlman, I. B. “*Handbook of Fluorescence Spectra of Aromatic Molecules*” 2^a ed.; Academic Press, Nova Iorque, **1971**. b) Montalti, M.; Credi, A.; Prodi, L.; Gandolfi, M. T. “*Handbook of Photochemistry*” 3^a ed., Taylor & Francis, Boca Raton, FL, **2006**.
- 339 a) El-Safty, S. A.; Khairy, M.; Ismael, M. *Sensor. Actuat. B-Chem.* **2012**, 166-167, 253. b) Liu, S.; Li, Y.; Su, X. *Anal. Methods* **2012**, 4, 1365.
- 340 Ashrafi, A. M.; Vytras, K. *Electrochim. Acta* **2012**, 73, 112.
- 341 Wang, Y.; Wu, H.-Q.; Sun, J.-H.; Liu, X.-Y.; Luo, J.; Chen, M.-Q. *J. Fluoresc.* **2012**, 22, 799.
- 342 Oter, O.; Ertekin, K.; Kirilmis, C.; Koca, M. *Anal. Chim. Acta* **2007**, 584, 308.
- 343 Lodeiro, C.; Capelo, J. L.; Mejuto, J. C.; Oliveira, E.; Santos, H. M.; Pedras, B.; Nuñez, C. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 2948.
- 344 Gans, P.; Sabatini, A.; Vacca, A. *Talanta* **1996**, 43, 1739.
- 345 Ratte, H. T. *Environ. Toxicol. Chem.* **1999**, 18, 89.
- 346 a) Lin, Y.-H.; Tseng, W. L. *Chem. Commun.* **2009**, 6619. b) Li, H.; Zhai, J.; Sun, X. *Langmuir* **2011**, 27, 4305.
- 347 a) Burgess, J.; Steel, P. J. *Coordin. Chem. Rev.* **2011**, 255, 2094. b) Yin, H.; Porter, N. A. *Method. Enzymol.* **2007**, 433, 193.
- 348 a) Assaf, S. Y.; Chung, S. H. *Nature*, **1984**, 308, 734. b) Berg, J. M.; Shi, Y. *Science*, **1996**, 271, 1081.
- 349 Shakerian, F.; Dadfarnia, S.; Shabani, A. M. H. *Food Chem.* **2012**, 134, 488.
- 350 Frausto da Silva, J. J. R.; Williams, R. J. P. “*The Biological Chemistry of the Elements*” 2^a. ed., Oxford University Press, Nova Iorque, **2001**.
- 351 Peixoto, R. R. A.; Macarovscha, G. T.; Cadore, S. *Food Anal. Method.* **2012**, 5, 814.

- 352 a) Royzen, M.; Durandin, A.; Young, V. G.; Geacintov, N. E.; Canary, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 3854. b) Ambrosi, G.; Formica, M.; Fusi, V.; Giorgi, L.; Macedi, E.; Micheloni, M.; Paoli, P.; Pontellini, R.; Rossi, P. *Inorg. Chem.* **2010**, 49, 9940.
- 353 a) Sazanovich, I. V.; Kirmaier, C.; Hindin, E.; Yu, L.; Bocian, D. F.; Lindsey, J. S.; Holten, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 2664. b) Loudet, A.; Burgess, K. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 4891. c) Wood, T. E.; Thompson, A. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 1831. d) Ulrich, G.; Ziessel, R.; Harriman, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1184. e) Ikeda, C.; Ueda, S.; Nabeshima, T. *Chem. Commun.* **2009**, 2544. f) Kobayashi, J.; Kushida, T.; Kawashima, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 10836. g) Filatov, M. A.; Lebedev, A. Y.; Mukhin, S. N.; Vinogradov, S. A.; Cheprakov, A. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 9552.
- 354 Li, Y.; Li, L.; Pu, X.; Ma, G.; Wang, E.; Kong, J.; Liu, Z. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 4014.
- 355 a) Zuo, X.; Wu, H.; Toh, J.; Li, S. F. Y. *Talanta* **2010**, 82, 1642. b) Zhou, Y.; Zhang, Y.; Pan, F.; Li, Y.; Lu, S.; Ren, H.; Shen, Q.; Li, Z.; Zhang, J.; Chen, Q.; Liu, Z. *Biosens. Bioelectron.* **2010**, 25, 2534.
- 356 Zhu, X.; Zhou, X.; Xing, D. *Biosens. Bioelectron.* **2011**, 26, 2666.
- 357 Zhao, Z.; Zhou, X. *Sensor. Actuat. B-Chem.* **2012**, 171-172, 860.
- 358 Yuan, M.; Zhu, Y.; Lou, X.; Chen, C.; Wei, G.; Lan, M.; Zhao, J. *Biosens. Bioelectron.* **2012**, 31, 330.
- 359 a) Chae, M.-Y.; Czarnik, A. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 9704. b) Rurack, K.; Kollmannsberger, M.; ReschGenger, U.; Daub, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 968. c) Prodi, L.; Bargossi, C.; Montalti, M.; Zaccheroni, N.; Su, N.; Bradshaw, J. S.; Izatt, R. M.; Savage, P. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 6769. d) Moon, S.-Y.; Cha, N. R.; Kim, Y. H.; Chang, S.-K. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 181. e) Moon, S.-Y.; Yoon, N. J.; Park, S. M.; Chang, S.-K. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2394.
- 360 McClure, D. S. *J. Chem. Phys.* **1952**, 20, 682.
- 361 a) Gonçalves, P. J.; Boni, L. D.; Barbosa Neto, N. M.; Rodrigues Jr., J. J.; Zílio, S. C.; Borissevitch, I. E. *Chem. Phys. Lett.* **2005**, 407, 236. b) Rice, Z.; Bergkvist, M. *J. Colloid Interf. Sci.* **2009**, 335, 189. c) Angiolini, L.; Benelli, T.; Giorgini, L. *React.*

- Funct. Polym.* **2011**, 71, 204. d) Fukuzumi, S.; Honda, T.; Kojima, T. *Coordin. Chem. Rev.* **2012**, 256, 2488.
- 362 a) McGehee, M. D.; Bergstedt, T.; Zhang, C.; Saab, A. P.; O'Regan, M. B.; Bazan, G. C.; Srdanov, V. I.; Heeger, A. J. *Adv. Mater.* **1999**, 11, 1349. b) Kai, J.; Parrab, D. F.; Brito, H. F. *J. Mater. Chem.* **2008**, 18, 4549. c) Zhang, H.; Song, H.; Dong, B.; Han, L.; Pan, G.; Bai, X.; Fan, L.; Lu, S.; Zhao, H.; Wang, F. *J. Phys. Chem. C* **2008**, 112, 9155. d) Balamurugan, A.; Reddy, M. L. P.; Jayakannan, M. *J. Phys. Chem. B* **2009**, 113, 14128. e) Boyer, J. C.; Johnson, N. J. J.; van Veggel, F. C. J. M. *Chem. Mater.* **2009**, 21, 2010.